ویرایش ۱۹

اصول طب داخلی هاریسون

بیماری‌های مغز و اعصاب



ویرایش ۱۹

۲۰۱۵

اصول طب داخلی هاریسون

بیماری‌های مغز و اعصاب

تألیف

دنیس کاسپر
استفان هوسر
لاری جمسون
آنتونی فوسی
دن لونگو
جوزف لوسکالزو

ترجمه

دکتر عبدالرضا منصوری‌راد

زیرنظر

دکتر سعید شاه‌بیگی
متخصص مغز و اعصاب
فلوشیپ بیماری‌های التهابی مغز

کتاب ارجمند



دنیس کاسپر، استفان هوسر، لاری جمسون، آنتونی فوسی، دن لونگو، جوزف لوسکالزو
بیماری‌های مغز و اعصاب
ترجمه: دکتر عبدالرضا منصوری‌راد
زیرنظر: دکتر سعید شاه‌بیگی
فروست: ۱۰۵۴
ناشر: کتاب ارجمند
(با همکاری انتشارات ارجمند)
صفحه‌آرا و طراح داخل متن: فاطمه نویدی
مدیر هنری: احسان ارجمند
سرپرست تولید: محبوبه بازعلی‌پور
ناظر چاپ: سعید خانکشلو
چاپ: غزال، صحافی: افشین
چاپ اول، مهر ۱۳۹۵، ۱۱۰۰ نسخه
شابک: ۲-۵۴۷-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

www.arjmandpub.com

عنوان و نام پدیدآور: بیماری‌های مغز و اعصاب / [ویراستاران دنیس. ال کاسپر... [و دیگران]؛ ترجمه عبدالرضا منصوری‌راد؛ زیر نظر سعید شاه‌بیگی.
مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند: ارجمند، ۱۳۹۵.
مشخصات ظاهری: ۶۴۰ ص، وزیری.
شابک: ۲-۵۴۷-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸
وضعیت فهرست‌نویسی: فیپا
یادداشت: کتاب حاضر ترجمه بخش مغز و اعصاب از کتاب "Harrison's principles of internal medicine, 19th ed, c2015" است.
موضوع: مغز — بیماری‌ها Brain—Diseases
موضوع: اعصاب — بیماری‌ها Nervous system – Diseases
شناسه افزوده: کاسپر، دنیس ال. Kasper, Dennis L
شناسه افزوده: منصوری‌راد، عبدالرضا، ۱۳۴۹ — مترجم
شناسه افزوده: هریسون، تنسلی راندولف، ۱۹۰۰ — ۱۹۷۸م. اصول طب داخلی هریسون
رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۵ ۹ب/RC۳۴۶
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۸
شماره کتاب‌شناسی ملی: ۴۳۵۳۶۴۰

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۸۸۹۸۲۰۴۰
شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۱۶-۳۸۴۴۱۰ -۰۵۱
شعبه رشت: خیابان نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۳۳۳۳۲۸۷۶ -۰۱۳
شعبه بابل: خیابان گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز تلفن: ۳۲۲۲۷۷۶۴ -۰۱۱
شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن: ۸۰۲۰۰۹۰ -۰۹۱۱
شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۳۷۲۸۴۸۳۸ -۰۸۳

بها: ۴۵۰۰۰ تومان

فهرست مطالب

بخش پنجم بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی ۲۲۱

بخش ششم اختلالات عصب و عضله ۵۲۱

نمایه ۶۳۱

مقدمه

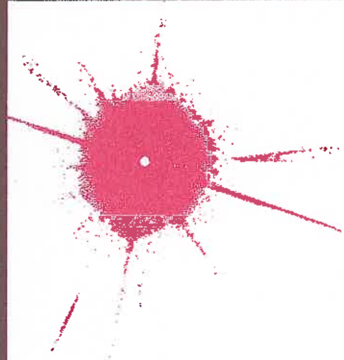
نورولوژی، که زمانی شاخه محدودی از علم پزشکی محسوب می‌شد، امروز به جایگاهی متقن دست یافته است به طوری که دانستن و اشراف کامل بر تمام بخش‌های آن غیرممکن است و جالب توجه این است که به سرعت به گستره این علم نیز افزوده می‌شود و سال به سال، شاهد فعال شدن رشته‌های جدید فوق تخصصی نورولوژی هستیم. از این‌رو دانستن مطالب عمومی این رشته، بر همه دانشجویان پزشکی، پزشکان و متخصصان واجب است. بخش بیماری‌های مغز و اعصاب کتاب مرجع جهانی هاریسون، کتابی است که از نظر آموزش بیماری‌های مغز و اعصاب بسیار حائز اهمیت است، زیرا نویسندگان بخش‌های مختلف این کتاب، بدون شک از بزرگان نورولوژی دنیا محسوب می‌شوند، به طور مثال پروفسور پیتر گودزبی، ریاست انجمن سردرد او یکی از بزرگان تحقیقات سردرد دنیا محسوب می‌شود و یا در بخش ام اس، پروفسور داگلاس گودین طلایه‌دار محققان ام اس دنیا محسوب می‌شود و همچنین در بین نویسندگان بخش مغز و اعصاب هاریسون، پروفسور مارتین ساموئل جلوه‌گری می‌کند که اهمیت و پیشتازی ایشان در عرضه نورولوژی بر هیچ محققی پنهان نیست. معهذا با حضور انبوهی از بزرگان مغز و اعصاب دنیا در یک مجموعه محدود، اهمیت خواندن این کتاب دوچندان می‌شود.

در پایان از مؤسسه انتشارات ارجمند، بالاخص آقای دکتر محسن ارجمند که از محققان و متخصصان عرصه اعصاب و روان کشور محسوب می‌شوند، نیز صمیمانه تشکر می‌شود. همچنین از آقای دکتر عبدالرضا منصوری راد که زحمت ترجمه و ویراستاری این کتاب را متقبل شده‌اند قدردانی می‌گردد و عزیزان دانشجو، پزشک، دستیار و متخصص را به خواندن این کتاب گرانبها ترغیب می‌نماید.

با ارادت و احترام قلبی

دکتر سعید شاه‌بیگی

تهران- ایران- شهریور ۱۳۹۵



بخش اول

تظاهرات بیماری‌های نورولوژیک

۲۱ سردرد

Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

سردرد، از شایع‌ترین عللی است که بیماران به‌دلیل آن، به پزشک مراجعه می‌کنند، و در مقیاس جهانی، کم‌توانی‌های بیشتری در مقایسه با هر مشکل نورولوژیک دیگری را سبب می‌شود. تشخیص و درمان سردرد، بر پایهٔ نوعی رویکرد بالینی دقیق استوار است که البته درک مسائل آناتومی، فیزیولوژی، و فارماکولوژی مسیرهای دستگاه عصبی که واسطهٔ سندرم‌های مختلف سردرد هستند نیز سبب تقویت چنین رویکردی می‌شود. ما در این فصل بر برخورد کلی با بیمار دچار سردرد تمرکز خواهیم کرد؛ و میگرن و سایر اختلالات سردرد اولیه را در فصل ۴۴۷ شرح خواهیم داد.

اصول کلی

در نوعی نظام طبقه‌بندی که از سوی انجمن بین‌المللی سردرد (www.ihs-headache.org/) ارائه شده، سردرد به دو دستهٔ اولیه یا ثانویه تقسیم می‌شود (جدول ۱-۲۱). *سردردهای اولیه*، سردردهایی هستند که در آنها، سردرد و ویژگی‌های مرتبط با آن، خودِ اختلال قلمداد می‌شوند، درحالی که *سردردهای ثانویه*، سردردهایی هستند که در اثر اختلالات برون‌زاد ایجاد می‌شوند (کمیتهٔ طبقه‌بندی سردرد- وابسته به انجمن بین‌المللی سردرد، ۲۰۱۳). سردرد اولیه اغلب سبب کم‌توانی قابل ملاحظه و کاهش کیفیت زندگی بیمار مبتلا می‌شود. سردرد ثانویهٔ خفیف، مانند آنچه در ارتباط با عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی دیده می‌شود، شایع بوده ولی به‌ندرت مایهٔ نگرانی است. سردرد تهدیدکنندهٔ حیات، نسبتاً ناشایع بوده، ولی برای شناسایی و درمان صحیح چنین بیمارانی، باید گوش‌به‌زنگ باشیم.

آناتومی و فیزیولوژی سردرد

درد معمولاً هنگامی ایجاد می‌شود که گیرنده‌های محیطی درد، در پاسخ به آسیب بافتی، اتساع عروقی، یا عوامل دیگر تحریک می‌شوند. در چنین مواردی، درک درد نوعی پاسخ فیزیولوژیک طبیعی است که با واسطهٔ یک دستگاه عصبی سالم صورت می‌گیرد. در هنگامی که مسیرهای ایجادکنندهٔ درد در دستگاه عصبی مرکزی یا محیطی صدمه می‌بینند یا به‌صورت نادرست فعال می‌شوند نیز ممکن است درد ایجاد شود. سردرد می‌تواند از یکی از این دو سازکار یا از هر دوی آنها نشأت بگیرد. ساختمان‌های درون‌جمجمه‌ای نسبتاً معدودی می‌توانند سبب ایجاد درد شوند، که عبارت‌اند از پوست سر، شریان منتژیال میانی، سینوس‌های سخت‌شامه‌ای، داس مغزی، و بخش‌های پروگزیمال از شریان‌های بزرگ نرم‌شامه‌ای. اپاندیم بطنی، شبکهٔ کوروئید، وریدهای نرم شامه‌ای، و بخش عمدهٔ پارانشیم مغز، سبب ایجاد درد نمی‌شوند.

جدول ۱-۲۱ علل شایع سردرد

سردرد اولیه		سردرد ثانویه	
نوع	درصد	نوع	درصد
نوع تنشی	۶۹	عفونت سیستمیک	۶۳
میگرن	۱۶	آسیب به سر	۴
خنجری نهان‌زاد	۲	اختلالات عروقی	۱
فعالیتی	۱	خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای	کمتر از ۱
خوشه‌ای	۰/۱	تومور مغزی	۰/۱

به‌نظر می‌رسد ساختمان‌های اصلی که در ایجاد سردرد اولیه نقش دارند، عبارت‌اند از:

- عروق بزرگ درون‌جمجمه‌ای و سخت شامه و پایانه‌های محیطی عصب سه‌قلو (تری‌ژمینال) که این ساختمان‌ها را عصب‌دهی می‌کنند.
- بخش دُمی هستهٔ عصب سه‌قلو، که به‌داخل شاخ‌های پُشتی بخش فوقانی نخاع گردنی گسترش یافته و درون‌دادهایی را از اولین و دومین ریشه‌های عصبی گردنی دریافت می‌کند (مجموعهٔ سه‌قلویی- گردنی)
- نواحی فوقانی پردازش درد، مانند بخش شکمی- خلفی- میانی تالاموس و قشر مغز
- سیستم‌های تنظیم‌کنندهٔ درد موجود در داخل مغز که درون‌دادهای رسیده از گیرنده‌های عصب سه‌قلو در تمامی سطوح مسیرهای پردازش درد را تنظیم کرده و فعالیت‌های نباتی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، مانند هیپوتالاموس و ساختمان‌های ساقهٔ مغز.

عصب‌دهی عروق بزرگ داخل‌جمجمه‌ای و سخت‌شامه توسط عصب سه‌قلو، *سیستم سه‌قلویی- عروقی* نامیده می‌شود. علایم خودمختار جمجمه‌ای، مانند *اشک‌ریزش، پُرخونی ملتحمه، احتقان بینی، آبریزش بینی، تورم دور کرهٔ چشم، احساس پُری گوش،* و *افتادگی پلک*، در سردردهای نشأت گرفته از بخش خودمختار عصب سه‌قلو (و از جمله سردرد خوشه‌ای و سردرد یک‌طرفهٔ حمله‌ای) بارز هستند، و ممکن است در میگرن نیز دیده شوند (حتی در کودکان). این علایم خودمختار، بیانگر فعال‌شدن مسیرهای پاراسمپاتیک جمجمه‌ای هستند، و مطالعات تصویربرداری عملکردی نشان می‌دهند که تغییرات عروقی در میگرن و سردرد خوشه‌ای (چنانچه وجود داشته باشند) نیز در اثر همین سیستم‌های خودمختار جمجمه‌ای ایجاد می‌شوند. به‌علاوه، این علایم ممکن است در اغلب موارد با علایم یا نشانه‌های التهاب سینوس جمجمه‌ای اشتباه شده و به تشخیص بیش از حد سینوزیت و درمان نادرست منتهی شوند. میگرن و سایر انواع سردرد اولیه، «سردرد عروقی» به‌شمار نمی‌روند؛ این اختلالات، همواره تظاهرات مربوط به تغییرات عروقی را بروز نداده و لذا نتایج درمان را نمی‌توان با توجه به اثرات عروقی درمان، پیش‌بینی کرد. میگرن نوعی اختلال مغزی است و باید به‌عنوان نوعی اختلال مغزی بررسی شده و درمان شود.

ارزیابی بالینی سردرد حاد که به‌تازگی ایجاد شده است

تشخیص مطرح شده برای بیماری که با سردردی مراجعه می‌کند که شدید بوده و به‌تازگی ایجاد شده است، با تشخیص مطرح شده برای بیماری که دچار سردردهای راجعه در طول سالیان متمادی بوده است، کاملاً متفاوت است. در سردرد شدیدی که به‌تازگی ایجاد شده است، احتمال یافتن نوعی علت بالقوه وخیم به‌مراتب بالاتر از احتمال آن در سردرد راجعه است. بیماران دچار سردردی که اخیراً آغاز شده، باید تحت بررسی بهنگام و درمان مناسب قرار گیرند. علل مهمی که در این میان باید مد نظر قرار گیرند عبارت‌اند از مننژیت، خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای، هماتوم اپی‌دورال یا ساب‌دورال، گلوکوم، تومور، و سینوزیت چرکی. در مواردی که علایم و نشانه‌های نگران‌کننده‌ای وجود داشته باشند (جدول ۲-۲۱)، تشخیص و درمان صحیح، از اهمیت بسیاری برخوردارند.

جدول ۲-۲۱ علایم سردرد که از وجود نوعی اختلال زمینه‌ای وخیم حکایت دارند

سردردی که ناگهان ایجاد شده باشد
نخستین سردرد شدید
«بدترین» سردرد زندگی
استفراغی که قبل از سردرد رخ داده باشد
بدتر شدن سردرد به‌صورت تحت‌حاد و طی مدت چند روز یا چند هفته
سردردی که به‌دلیل خم‌شدن، بلندکردن اجسام، یا سرفه ایجاد شود
سردردی که خواب را مختل ساخته یا بلافاصله پس از بیدار شدن از خواب تظاهر کند
بیماری سیستمیک شناخته‌شده
شروع سردرد پس از سن ۵۵ سالگی
تب یا نشانه‌های سیستمیک غیرقابل توجیه
نتایج غیر طبیعی در معاینهٔ نورولوژیک
درد همراه با حساسیت موضعی به لمس (تندرنس)، مثلاً در ناحیهٔ شریان گیجگاهی

معاینهٔ دقیق نورولوژیک، گام نخست و ضروری در ارزیابی بیمار است. در اکثر موارد، بیماران دچار نتایج غیر طبیعی در معاینات یا دارای سابقهٔ سردردی که اخیراً ایجاد شده است، باید با استفاده از توموگرافی کامپیوتری (سی‌تی‌اسکن) یا تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI) ارزیابی شوند. به‌نظر می‌رسد که در این زمینه، حساسیت روش‌های سی‌تی‌اسکن و MRI به‌عنوان روش غربالگری اولیه جهت تشخیص پاتولوژی درون‌جمجمه‌ای، یکسان باشد. در برخی موارد، انجام پونکسیون کمری (LP) نیز ضروری است، مگر آنکه بتوان وجود نوعی علت خوش‌خیم را به‌روش‌های دیگر اثبات کرد. ارزیابی کلی سردرد حاد، می‌تواند شامل موارد زیر باشد: بررسی شریان‌های جمجمه‌ای از طریق لمس؛ بررسی نخاع گردنی از طریق بررسی تأثیر حرکت نافعال سر و از طریق تصویربرداری؛ بررسی وضعیت قلبی- عروقی و کلیوی از طریق پایش فشارخون و بررسی ادرار؛ و بررسی چشم‌ها از طریق فوندوسکوپی، اندازه‌گیری فشار داخل چشم، و انکسار.

وضعیت روان‌شناختی بیمار نیز باید بررسی شود، زیرا رابطه‌ای میان سردرد و افسردگی وجود دارد. البته هدف از این کار، پی بُردن به وجود هم‌بیمارمندی است، و نه ارائهٔ توجیهی

برای سردرد، زیرا سردرد مشکل‌ساز، به‌ندرت فقط به‌دلیل تغییر خُلق ایجاد می‌شود. اگرچه لازم به ذکر است که داروهای دارای اثرات ضد افسردگی نیز در درمان پیشگیرانهٔ هر دو نوع سردرد تنشی و میگرن مؤثر هستند، ولی هر علامت را باید به‌نحو مطلوب درمان کرد.

اختلالات زمینه‌ای سردرد راجعه ممکن است در اثر درد ناشی از اقدامات جراحی بر روی گوش یا دندان فعال شوند. بنابراین، درد در ناحیهٔ سر که از تروما یا بافت‌های بیمار ناشی می‌شود، ممکن است در سندرم میگرنی که از سایر جهات خاموش است، دوباره فعال شود. درمان سردرد تا هنگامی که مشکل اصلی مربوطه برطرف نشود، تا حد بسیاری بی‌تأثیر خواهد بود.

بیماری‌های زمینه‌ای وخیمی که با سردرد همراه هستند، در ادامه شرح داده خواهند شد. تومور مغزی از علل نادر سردرد بوده، و شیوع آن به‌عنوان یکی از علل سردرد شدید، حتی از آن هم کمتر است. اکثریت قریب به اتفاق بیمارانی که با سردرد شدید مراجعه می‌کنند، دارای علتی خوش‌خیم هستند.

سردرد ثانویه

درمان سردرد ثانویه، بر تشخیص و درمان بیماری زمینه‌ای مربوطه استوار است.

مننژیت

سردرد حاد و شدیدی که با سفتی گردن و تب همراه باشد، از مننژیت حکایت دارد. انجام پونکسیون کمری در این مورد الزامی است. در اغلب موارد، درد به دنبال حرکت چشم به‌شدت افزایش می‌یابد. مننژیت ممکن است به سهولت با میگرن اشتباه شود، زیرا علایم اصلی میگرن شامل سردرد ضربان‌دار، هراس از نور، تهوع، و استفراغ اغلب وجود داشته و شاید بیانگر هویت زیست‌شناختی برخی از بیماران باشند.

مننژیت در فصل‌های ۱٦٤ و ۱٦٥ (کتاب بیماری‌های عفونی هاریسون، مترجم) شرح داده شده‌اند.

خونریزی داخل‌جمجمه‌ای

سردرد شدید و حاد همراه با سفتی گردن ولی بدون تب، از خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای حکایت دارد. آنوریسم پاره شده، مالفورماسیون شریانی- وریدی، یا خونریزی داخل پارانشیمی مغز نیز ممکن است فقط با سردرد تظاهر کند. به‌ندرت، اگر این خونریزی مختصر بوده یا پایین‌تر از فورامن ماگنوم باشد، نتیجهٔ سی‌تی‌اسکن سر می‌تواند طبیعی باشد. بنابراین، انجام پونکسیون کمری ممکن است برای تشخیص قطعی خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای لازم باشد.

خونریزی داخل‌جمجمه‌ای در فصل ۳۳۰ شرح داده خواهد شد.

تومور مغزی

حدود ۳۰ درصد از بیماران دچار تومورهای مغزی، سردرد را شکایت اصلی خود بیان می‌کنند. این سردرد معمولاً غیر قابل توصیف است- یعنی نوعی درد مبهم، عمیق، متناوب، با شدت متوسط است که ممکن است با فعالیت یا تغییر وضعیت بدن تشدید شده، ممکن است با تهوع و استفراغ همراه باشد. این الگوی علایم، به مراتب بیشتر از آنکه از تومور مغزی ناشی شود، از میگرن ناشی می‌شود. سردرد ناشی از تومور مغزی، خواب را در قریب به ۱۰ درصد از بیماران مبتلا مختل می‌سازد. استفراغی که چند هفته قبل از ظهور سردرد رخ دهد، از مشخصات بارز تومورهای مغزی حفرهٔ خلفی است . وجود سابقهٔ آمنوره یا گالاکتوره باید احتمال وجود نوعی آدنوم مترشحهٔ پرولاکتین در غدهٔ هیپوفیز (یا سندرم تخمدان پلی‌کیستیک) را به‌عنوان منشأ سردرد مطرح سازد. سردرد نوپدید در بیمار دچار بدخیمی شناخته‌شده، بیانگر متاستاز مغزی یا مننژیت کارسینوماتو یا هر دو است. سردردی که بلافاصله پس از خم شدن، بلند کردن اجسام، یا سُرفه کردن ایجاد می‌شود، می‌تواند ناشی از تودهٔ حفرهٔ خلفی، مالفورماسیون کیاری، یا پایین بودن حجم مایع مغزی- نخاعی (CSF) باشد.

تومورهای مغزی در فصل ۱۱۸ شرح داده خواهند شد.

آرتریت تمپورال

(فصل‌های ۳۹ و ۳۸۵ را نیز ببینید.) آرتریت تمپورال (سلول غول‌آسا) نوعی اختلال التهابی شریان‌ها است که اغلب عروق کاروتید خارج‌جمجمه‌ای را مبتلا می‌سازد. این اختلال، از اختلالات شایع در سالمندان است. میزان بروز سالانهٔ آن ۷۷ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ فرد ۵۰ ساله و بالاتر است. میانگین سن شروع بیماری، ۷۰ سالگی است، و ۶۵ درصد مبتلایان را زنان

تشکیل می‌دهند. حدود نیمی از بیماران دچار آرتریت تمپورال درمان‌نشده، دچار نابینایی ناشی از درگیری شریان اُفتالمیک و شاخه‌های آن می‌شوند؛ آنچه مسلم است، نوروپاتی اُپتیک ایسکمیک ناشی از آرتریت سلول غول‌آسا، علت اصلی نابینایی دوطرفهٔ سریع در بیماران با سن بالاتر از ۶۰ سال است. از آنجایی‌که درمان با گلوکوکورتیکوئیدها در پیشگیری از این عارضه مؤثر است، تشخیص بهنگام این اختلال حایز اهمیت است.

علایم متداولی که بیمار با آنها مراجعه می‌کند، عبارت‌اند از سردرد، پلی‌میالژی روماتیکا (فصل ۳۸۵)، لنگش فک، تب، و کاهش وزن. سردرد، علامت غالب بوده و اغلب به‌همراه کسالت و دردهای عضلانی بروز می‌کند. سردرد می‌تواند یک‌طرفه یا دوطرفه باشد، و در ۵۰ درصد بیماران در ناحیهٔ گیجگاهی بوده، ولی می‌تواند هر بخش از جمجمه یا تمامی بخش‌های جمجمه را درگیر سازد. درد معمولاً به‌تدریج و در طول چند ساعت تظاهر کرده، و سپس به حداکثر شدت خود می‌رسد؛ البته گهگاه ممکن است شروع درد حالت انفجاری داشته باشد. کیفیت درد فقط به‌ندرت ممکن است ضربان‌دار باشد؛ و تقریباً همواره به‌صورت دردی مبهم و آزارنده توصیف می‌شود که دوره‌هایی از درد خنجری (شبیه به دردهای تیزی که در میگرن حس می‌شوند) بر روی آن سوار می‌شود. اکثر بیماران درمی‌یابند که منشأ سردرد آنان، سطحی و در خارج جمجمه است (و نه در اعماق جمجمه، که خاستگاه درد در مبتلایان به میگرن قلمداد می‌شود). تندرنس پوست سر اغلب به‌میزان شدید وجود دارد؛ شانه‌کردن موها یا قرار دادن سر بر روی بالش ممکن است به‌علت درد، غیر ممکن باشد. سردرد معمولاً در هنگام شب تشدید شده و اغلب به‌دنبال مواجهه با سرما افزایش می‌یابد. از دیگر یافته‌ها می‌توان به وجود ندول‌های قرمز رنگ و حساس به لمس یا وجود رگه‌های قرمز رنگ در پوست واقع بر روی شریان‌های گیجگاهی، و نیز حساسیت شریان‌های گیجگاهی یا با شیوع کمتر، شریان‌های پس‌سری اشاره کرد.

سرعت رسوب گویچه‌های قرمز (ESR) اغلب (هرچند نه همیشه) افزایش می‌یابد. وجود ESR طبیعی، آرتریت سلول غول‌آسا را رد نمی‌کند. در مواردی که ظن بالینی بالایی وجود دارد، بیوپسی شریان گیجگاهی و بلافاصله پس از آن درمان با پردنیزون، ۸۰ میلی‌گرم روزانه به‌مدت ۴ تا ۶ هفته باید انجام شود. میزان شیوع میگرن در سالمندان، بالا بوده و به‌مراتب بیشتر از میزان شیوع آرتریت سلول غول‌آسا در این گروه سنی است. مبتلایان به میگرن، اغلب بهبود سردرد را به‌دنبال مصرف پردنیزون گزارش می‌دهند؛ لذا در هنگام تفسیر پاسخ به درمان، باید احتیاط پیشه کرد.

گلوکوم

گلوکوم می‌تواند با سردرد ناتوان‌کننده‌ای تظاهر کند که با تهوع و استفراغ همراه است. این سردرد اغلب با درد شدید چشم آغاز می‌شود. در معاینهٔ بالینی، چشم اغلب قرمز بوده و مردمک نیز ثابت و به‌میزان متوسطی متسع است.

گلوکوم در فصل ۳۹ کتاب هاریسون شرح داده شده است.

اختلالات سردرد اولیه

سردردهای اولیه، اختلالاتی هستند که در آنها، سردرد و ویژگی‌های همراه با آن، در غیاب هر گونه علت برون‌زاد دیگری رخ می‌دهند. شایع‌ترین سردردهای اولیه عبارت‌اند از میگرن، سردرد نوع تنشی، و سردردهای نشأت گرفته از بخش خودمختار عصب سه‌قلو (که مهم‌ترین آنها، سردرد خوشه‌ای است). این موارد به تفصیل در فصل ۴۴۷ شرح داده خواهند شد.

سردرد روزمرهٔ مزمن

تشخیص گستردهٔ سردرد روزمرهٔ مزمن (CDH) را هنگامی می‌توان به‌کار بُرد که بیمار در هر ماه، حداقل ۱۵ روز دچار سردرد باشد. CDH یک مقولهٔ واحد قلمداد نشده، بلکه شامل چند سندرم سردرد مختلف اعم از اولیه و ثانویه است (جدول ۳-۲۱). در مجموع، این گروه سبب ایجاد کم‌توانی قابل‌ملاحظه‌ای شده و لذا در این فصل به‌طور اختصاصی به آن پرداخته شده است. برآوردهای جمعیتی حکایت از آن دارند که حدود ۴ درصد بزرگسالان، دچار سردرد روزمره یا نزدیک به روزمره هستند.

رویکرد به بیمار:
سردرد روزمرهٔ مزمن

نخستین گام در درمان بیماران دچار CDH، عبارت است از تشخیص هر نوع سردرد ثانویه و درمان آن علت زمینه‌ای

جدول ۳-۲۱	طبقه‌بندی سردرد روزمرهٔ مزمن	
اولیه		
بیش از ۴ ساعت در روز	کمتر از ۴ ساعت در روز	ثانویه
میگرن مزمن[a]	سردرد خوشه‌ای مزمن[b]	پس از تروما آسیب به سر درمان‌زاد پس از عفونت
سردرد نوع تنشی مزمن[a]	سردرد یک‌طرفهٔ حمله‌ای مزمن	التهابی، مانند: آرتریت سلول غول‌آسا سارکوئیدوز سندرم بهجت
سردرد یک‌طرفهٔ پیوسته[a] سردرد پایدار روزمرهٔ جدید[a]	SUNCT/SUNA سردرد مرتبط با خواب	عفونت مزمن CNS سردرد ناشی از مصرف بیش از حد دارو[a]

[a] ممکن است به‌دلیل مصرف بیش از حد دارو، عارضه‌دار شود.
[b] برخی از بیماران ممکن است بیش از ۴ ساعت در روز دچار سردرد باشند.
علایم اختصاری: CNS، دستگاه عصبی مرکزی؛ SUNA، حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با علایم خودمختار جمجمه‌ای؛ SUNCT، حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با پُرخونی ملتحمه و اشک‌ریزش.

(جدول ۳-۲۱). این امر در مواردی که علت زمینه‌ای، سبب تشدید سردرد اولیه می‌شود، می‌تواند چالش‌برانگیز باشد. برای بیماران دچار سردردهای اولیه، تشخیص نوع سردرد سبب هدایت درمان خواهد شد. درمان‌های پیشگیرانه مانند ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، خواه آمی‌تریپ‌تیلین و خواه نورتریپ‌تیلین با دوزهایی تا حد ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، در بیماران دچار CDH ناشی از سردرد نوع تنشی یا میگرن یا در مواردی که علت ثانویه سبب فعال‌شدن سردرد اولیهٔ زمینه‌ای شده باشد، بسیار مفید هستند. ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای در دوزهای روزانهٔ پایین (۱۰ تا ۲۵ میلی‌گرم) آغاز شده و می‌توان آنها را ۱۲ ساعت پیش از زمان پیش‌بینی شدهٔ بیدار شدن از خواب تجویز کرد تا از خواب‌آلودگی بیش از حد در هنگام صبح اجتناب شود. داروهای ضد تشنج مانند توپیرامات، والپروات، فلوناریزین (که در ایالات متحده وجود ندارد)، و کاندسارتان نیز در درمان میگرن مفید هستند.

درمان سردرد روزمرهٔ مزمن اولیهٔ کم‌توان‌کننده و مقاوم به درمان طبی

درمان سردرد مقاوم به درمان طبی، دشوار است. در حال حاضر چند رویکرد تعدیل‌کنندهٔ عصبی نویدبخش (مانند تحریک عصب از ناحیهٔ پس‌سری) وجود دارند که به‌نظر می‌رسد می‌توانند سبب تعدیل پردازش تالاموس در میگرن شوند، و ضمناً امیدهایی را نیز در زمینهٔ درمان سردرد خوشه‌ای مزمن، حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با علایم خودمختار جمجمه‌ای (SUNA)، حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با پُرخونی ملتحمه و اشک‌ریزش (SUNCT)، و سردرد یک‌طرفهٔ پیوسته در دل پژوهشگران زنده کرده‌اند **(فصل ۴۴۷)**. تحریک مغناطیسی تک‌ضربانی از طریق جمجمه در اروپا استفاده می‌شود و در ایالات متحده نیز برای درمان میگرن همراه با اورا به تأیید رسیده است. سایر روش‌ها در **فصل ۴۴۷** شرح داده خواهند شد.

سردرد ناشی از مصرف بیش از حد دارو

مصرف بیش از حد داروهای ضد درد برای تسکین سردرد می‌تواند سبب افزایش فراوانی سردرد شده، تأثیر داروهای پیشگیری‌کننده را به شدت مختل ساخته، و سبب ایجاد حالت سردرد مقاوم روزمره یا تقریباً روزمره شود که سردرد *ناشی از مصرف بیش از حد دارو* نامیده می‌شود. درصدی از بیمارانی که مصرف داروهای ضد درد را قطع می‌کنند، بهبود چشمگیری را در شدت و فراوانی سردردشان مشاهده خواهند کرد. مع‌هذا، بسیاری از بیماران حتی پس از قطع مصرف داروهای ضد درد، همچنان سردرد را تجربه می‌کنند، هرچند ممکن است نوعی بهبود بالینی را احساس کنند (بویژه اگر باربیتورات‌ها یا مواد افیونی را به‌طور منظم

مصرف کرده باشند). این علایم باقی‌مانده، احتمالاً بیانگر اختلال سردرد اولیهٔ زمینه‌ای هستند، که این موضوع بیشترین شیوع را در بیماران مستعد به میگرن دارد.

درمان مصرف بیش از حد دارو: بیماران سرپایی

برای بیمارانی که بیش از حد دارو مصرف می‌کنند، کاهش مصرف داروی ضد درد و قطع آن ضروری است. یک رویکرد مفید در این زمینهٔ کاهش دوز دارو به‌میزان ۱۰ درصد در هر ۱ تا ۲ هفته است. قطع ناگهانی مصرف داروی ضد درد برای برخی از بیماران امکان‌پذیر است، مشروط بر آنکه هیچ‌گونه ممنوعیتی در این زمینه وجود نداشته باشد. یادداشت کردن روزانهٔ داروی مصرفی در طول یک یا دو ماه قبل از قطع مصرف آن، می‌تواند هر دو روش مذکور را تسهیل سازد. تجویز دوز مختصری از نوعی داروی ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) مانند ناپروکسن، ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز (چنانچه تحمل شود)، می‌تواند به کاهش درد باقی‌ماندهٔ ناشی از کاهش میزان مصرف داروی ضد درد کمک کند. در مواردی که از نوعی NSAID با نیمه‌عمر طولانی‌تر به‌صورت یک یا دو نوبت در روز استفاده می‌شود، مصرف بیش از حد NSAID معمولاً برای بیماران دچار سردرد روزمره مشکل‌ساز نخواهد شد؛ مع‌هذا، در صورت مصرف NSAIDهای کوتاه‌اثر یا تجویز تعداد دوزهای بیشتر NSAIDها، ممکن است مشکلات ناشی از مصرف بیش از حد آنها نیز تظاهر کند. هنگامی که بیمار مصرف داروی ضد درد را به میزان چشمگیری کاهش دهد، باید نوعی داروی پیشگیرانه را برای وی تجویز کرد. تأکید بر این نکته لازم است که *داروهای پیشگیرانه، معمولاً در صورت مصرف بیش از حد داروهای ضد درد بی‌تأثیر خواهند بود.* شایع‌ترین علت عدم پاسخ به درمان عبارت است از مصرف داروی پیشگیرانه در هنگامی که مصرف داروهای ضد درد همچنان به‌صورت منظم ادامه دارد. برای برخی بیماران، قطع مصرف داروهای ضد درد بسیار دشوار است؛ در اغلب موارد، بهترین رویکرد آن است که به بیمار مستقیماً گفته شود که در طول این دورهٔ ابتدایی، وجود درجاتی از درد، اجتناب‌ناپذیر است.

درمان مصرف بیش از حد دارو: بیماران بستری

برخی بیماران برای سم‌زدایی، نیازمند بستری در بیمارستان خواهند بود. چنین بیمارانی معمولاً تلاش‌هایی ناکام برای قطع دارو به‌صورت سرپایی را تجربه کرده و یا آنکه دچار نوعی بیماری طبی جدی مانند دیابت قندی هستند که قطع دارو به‌صورت سرپایی را با عوارضی همراه خواهد کرد. به‌دنبال پذیرش در بیمارستان، داروهای تسکین‌دهندهٔ درد حاد به‌طور کامل در همان روز نخست (و در صورت عدم وجود ممنوعیتی در این زمینه) قطع می‌شوند. داروهای ضد استفراغ و مایعات بر حسب لزوم تجویز می‌شوند؛ کلونیدین برای درمان علایم قطع ترکیبات افیونی مصرف می‌شود. برای درد حاد غیر قابل‌تحمل در حین ساعات بیداری، تجویز آسپیرین، ۱ گرم داخل‌وریدی (که البته در ایالات متحده به تأیید نرسیده) مفید است. کلرپرومازین عضلانی نیز می‌تواند برای ساعات شب مفید واقع شود؛ بدین منظور، بیماران باید به‌حد کافی مایعات مصرف کرده باشند. ظرف مدت ۳ تا ۵ روز بستری در بیمارستان، و با از میان رفتن تأثیر مادهٔ قطع شده، می‌توان از یک دوره دی‌هیدروارگوتامین (DHE) داخل‌وریدی استفاده کرد. DHE چنانچه هر ۸ ساعت به مدت ۵ روز متوالی تجویز شود، می‌تواند سبب فروکش قابل‌ملاحظه‌ای شود که آغاز درمان پیشگیرانه را امکان‌پذیر می‌سازد. تجویز آنتاگونیست‌های گیرندهٔ 5-HT_3 (مانند اوندانسترون یا گرانی‌سترون) یا آپرپیتانت (که آنتاگونیست گیرندهٔ نوروکینین است) به‌همراه DHE ممکن است برای پیشگیری از تهوع شدید ضرورت یابد، و دومپریدون (که در ایالات متحده به تأیید نرسیده) به‌صورت خوراکی یا شیاف می‌تواند در این زمینه بسیار مفید واقع شود. پرهیز از مصرف انواعی از داروهای ضد تهوع که با رخوت‌زایی یا عوارض جانبی دیگری همراه هستند، مفید خواهد بود.

سردرد پایدار روزمرهٔ جدید

سردرد پایدار روزمرهٔ جدید (NDPH) نوعی سندرم متمایز بالینی است که فهرست علل ایجادکنندهٔ آن در جدول ۴-۲۱ ذکر شده‌اند.

جدول ۴-۲۱ تشخیص افتراقی سردرد پایدار روزمرهٔ جدید

اولیه	ثانویه
نوع میگرنی	خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای
بدون ویژگی (نوع تنشی)	سردرد ناشی از کاهش حجم مایع مغزی- نخاعی (CSF) سردرد ناشی از افزایش فشار CSF سردرد متعاقب تروما[a] مننژیت مزمن

[a] شامل حالات متعاقب عفونت نیز می‌شود.

تظاهرات بالینی بیمار دچار NDPH، با سردردی مراجعه می‌کند که اگر در تمامی روزها بدان مبتلا نباشد، در اکثر روزها آن را تجربه می‌کند؛ وی می‌تواند به‌روشنی و اغلب به‌طور دقیق، لحظهٔ شروع آن را به‌خاطر آورد. این سردرد معمولاً به‌صورت ناگهانی آغاز شده، ولی آغاز آن می‌تواند تدریجی‌تر نیز باشد؛ پژوهشگران، حد فوقانی این سندرم را ابتلا به آن ظرف مدت ۳ روز درنظر گرفته‌اند. بیماران معمولاً روز دقیق و شرایط حاکم بر آنان در لحظهٔ آغاز سردرد را به یاد می‌آورند؛ این سردرد جدید و پایدار، فروکش نمی‌کند. اولویت نخست، عبارت است از افتراق گذاردن میان نوعی علت اولیه و ثانویه برای این سندرم. خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای جدی‌ترین علت از میان علل ثانویه بوده و باید از طریق گرفتن شرح حال و یا انجام بررسی‌های مناسب، رد شود (فصل ۳۳۰).

NDPH ثانویه • *سردرد ناشی از کاهش حجم CSF* در این سندرم‌ها، سردرد ماهیت وضعیتی دارد: بدین مفهوم که در هنگام نشستن یا ایستادن بیمار آغاز شده و در هنگامی که وی دراز می‌کشد، برطرف می‌شود. این درد که در نواحی پیشانی و پس‌سری حس می‌شود، معمولاً نوعی درد مبهم است، ولی می‌تواند ضربان‌دار نیز باشد. بیماران دچار سردرد مزمن ناشی از کاهش حجم CSF، معمولاً با سابقه‌ای از سردردی مراجعه می‌کنند که از یک روز تا روز بعد ادامه داشته و عموماً در هنگام بیدار شدن از خواب وجود ندارد، ولی در طول روز بدتر می‌شود. دراز کشیدن معمولاً سبب بهبود سردرد ظرف مدت چند دقیقه می‌شود، و هنگامی که بیمار دوباره به‌حالت قائم درمی‌آید، درد می‌تواند ظرف مدت فقط چند دقیقه تا یک ساعت مجدداً ایجاد شود.

شایع‌ترین علت سردرد ناشی از کاهش پیوستهٔ حجم CSF، عبارت است از نشت CSF متعاقب پونکسیون کمری (LP). سردرد متعاقب LP معمولاً ظرف مدت ۴۸ ساعت آغاز می‌شود، ولی شروع آن می‌تواند تا ۱۲ روز نیز به‌تأخیر افتد. میزان بروز آن بین ۱۰ تا ۳۰ درصد است. نوشیدنی‌های حاوی کافئین ممکن است بتوانند تسکین موقت را فراهم آورند. به‌غیر از پونکسیون کمری، از دیگر عوامل ایجادکننده می‌توان به تزریق اپی‌دورال یا انجام مانور والسالوای شدید (مثلاً ناشی از بلند کردن اجسام، زور زدن، سرفه کردن، تخلیهٔ شیپور اوستاش در هواپیما، یا ارگاسم‌های متعدد) اشاره کرد. نشت خودبخود CSF، موضوعی کاملاً شناخته شده بوده، و هر گاه شرح حال مربوط به سردرد، مشخصهٔ نشت خودبه‌خود CSF باشد (حتی چنانچه هیچ‌گونه رویداد شاخصی برای ایجاد آن وجود نداشته باشد)، این تشخیص باید مطرح شود. با سپری شدن زمان از وقوع رویداد ایجادکننده، ماهیت وضعیتی این سردرد ممکن است تا آن حد آشکار نباشد؛ مواردی از این نوع سردرد مشاهده شده‌اند که در آنها، رویداد ایجادکننده، چندین سال پیش از مطرح شدن تشخیص قطعی رخ داده است. به‌نظر می‌رسد علایم مربوطه بیشتر از آنکه به دلیل کاهش فشار ایجاد شوند، در اثر کاهش حجم بروز می‌کنند: اگرچه فشارهای پایین CSF (معمولاً صفر تا ۵۰ میلی‌متر آب) مشاهده می‌شوند، ولی فشار بالای CSF (حتی تا حد ۱۴۰ میلی‌متر آب) نیز با نشت اثبات شدهٔ CSF دیده شده است.

سندرم تاکی‌کاردی ارتوستاتیک وضعیتی (POTS؛ فصل ۴۵۴ را ببینید) می‌تواند با سردرد وضعیتی مشابه با سردرد ناشی از کاهش حجم CSF تظاهر کند، و لذا از تشخیص‌هایی است که باید در چنین شرایطی مدنظر قرار گیرد.

در مواردی که انجام تصویربرداری برای شناسایی منشأ نشت احتمالی اندیکاسیون داشته باشد، روش انتخابی ابتدایی، همانا MRI همراه با گادولینیوم است (شکل

۱-۲۱). الگوی چشمگیر افزایش جذب منتشر در مننژ به‌قدری بارز است که در صورت همراه بودن با علایم بالینی مربوطه، تشخیص را محرز می‌سازد. در MRI گاهی می‌تواند مالفورماسیون‌های کیاری را نیز مشاهده کرد؛ در چنین مواردی، انجام عمل جراحی به‌منظور کاستن از فشار حفرهٔ خلفی، معمولاً سبب تشدید سردرد می‌شود. MRI نخاع با T2، می‌تواند وجود نشت را آشکار سازد، و MRI نخاع می‌تواند کیست‌های مننژ نخاع را نیز مشخص کند که نقش آنها در ایجاد این سندرم‌ها هنوز نامشخص است. منشأ نشت CSF را می‌توان با MRI نخاع همراه با توالی‌های مناسب، با سی‌تی‌اسکن، یا به‌طور فزاینده‌ای با MR میلوگرافی مشخص ساخت. بررسی CSF با استفاده از ^{111}In-DTPA در مواردی که محل نشت CSF دقیقاً شناسایی نشده باشد، می‌تواند تخلیهٔ مادهٔ ردیاب ^{111}In-DTPA به‌داخل مثانه را در همان مراحل اولیه و یا انتشار آهستهٔ مادهٔ ردیاب در بافت مغز که بیانگر نشت CSF است را نشان دهد؛ البته بررسی CSF با استفاده از ^{111}In-DTPA امروزه کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد.



شکل ۱-۲۱ تصویر تشدید مغناطیسی (MRI) که افزایش جذب منتشر در مننژ را پس از تزریق گادولینیوم در بیمار دچار سردرد ناشی از کاهش حجم مایع مغزی- نخاعی (CSF) نشان می‌دهد.

درمان اولیهٔ سردرد ناشی از کاهش حجم CSF، عبارت است از استراحت در بستر. برای بیماران دچار درد پایدار، کافئین داخل‌وریدی (۵۰۰ میلی‌گرم در ۵۰۰ میلی‌لیتر سالین که ظرف مدت ۲ ساعت تجویز می‌شود) می‌تواند بسیار اثربخش باشد؛ البته قبل از تجویز آن، باید الکتروکاردیوگرام (ECG) جهت غربالگری از نظر آریتمی انجام شود. منطق حکم می‌کند که حداقل دو انفوریون کافئین قبل از انجام آزمون‌های دیگر برای شناسایی منشأ نشت CSF تجویز شود. از آنجایی‌که کافئین داخل‌وریدی بی‌خطر بوده و می‌تواند سبب درمان قطعی شود، بیماران پرشماری را از انجام بررسی‌های بیشتر نجات می‌دهد؛ ولی اگر اثربخش نباشد، استفاده از شکم‌بند می‌تواند مفید واقع شود. اگر بتوان محل نشت را شناسایی کرد، استفاده از وصلهٔ خونی اتولوگ معمولاً سبب درمان قطعی می‌شود. وصلهٔ خونی برای سردرد متعاقب پونکسیون کمری نیز مفید است؛ در چنین شرایطی، محل نشت به‌صورت تجربی و همان محل انجام پونکسیون کمری در نظر گرفته می‌شود. در بیماران دچار سردرد مقاوم، تئوفیلین خوراکی نیز یک جایگزین مفید به‌شمار می‌رود، هرچند که سرعت تأثیر آن کمتر از سرعت تأثیر کافئین است.

سردرد ناشی از افزایش فشار CSF افزایش فشار CSF از علل کاملاً شناخته شدهٔ سردرد است. تصویربرداری از مغز می‌تواند اغلب علت ایجاد آن (مانند وجود نوعی ضایعهٔ فضاگیر) را آشکار سازد. NDPH ناشی از افزایش فشار CSF می‌تواند علامتی باشد که بیماران دچار هیپرتانسیون داخل‌جمجمه‌ای نهان‌زاد (تومور کاذب مغزی) ولی بدون مشکلات بینایی (به‌ویژه هنگامی که فوندوس‌های چشم، نمایی طبیعی دارند) با آن مراجعه می‌کنند. افزایش پایدار فشار داخل‌جمجمه‌ای می‌تواند سبب برانگیختن میگرن مزمن شود. این بیماران معمولاً با سابقه‌ای از سردرد منتشر مراجعه می‌کنند که در هنگام بیدار شدن از خواب وجود داشته و با سپری شدن ساعات روز، بهبود می‌یابد. این سردرد معمولاً در حالت درازکش بدتر می‌شود. مشکلات بینایی به‌وفور دیده می‌شوند. در صورت وجود ادم پاپی، تشخیص نسبتاً محرز است، ولی حتی در بیماران فاقد تغییرات فوندوسکوپیک نیز باید احتمال این تشخیص را در نظر داشت. حتی در غیاب درگیری آشکار چشم نیز باید

بررسی میدان بینایی انجام شود. سردرد در زمان برخاستن از خواب در هنگام صبح یا سردرد شبانه نیز از مشخصات آپنهٔ خواب انسدادی یا هیپرتانسیونی است که به‌خوبی کنترل نشده است.

ارزیابی بیمارانی که مشکوک به ابتلا به افزایش فشار CSF هستند، مستلزم تصویربرداری از مغز است. انجام MRI (که با ونوگرام MR نیز همراه باشد)، به‌عنوان بررسی ابتدایی بسیار مفید است. اگر هیچ‌گونه ممنوعیتی وجود نداشته باشد، فشار CSF باید با انجام پونکسیون کمری اندازه‌گیری شود؛ این اقدام باید هنگامی انجام گیرد که بیمار دارای علامت است، تا هم بتوان فشار CSF را تعیین کرد و هم پاسخ بیمار به خارج کردن ۲۰ تا ۳۰ میلی‌لیتر CSF را مشخص ساخت. افزایش فشار خروج مایع CSF و بهبود سردرد به‌دنبال خارج ساختن CSF، تشخیص را مسجل می‌سازد.

درمان اولیه، با تجویز استازولامید (۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) انجام می‌شود؛ سردرد ممکن است ظرف مدت چند هفته بهبود یابد. در صورت بی‌اثر بودن استازولامید، درمان انتخابی بعدی عبارت است از تجویز توپیرامات؛ توپیرامات دارای اثرات بسیاری است که می‌توانند در این زمینه مفید واقع شوند، از جمله مهار کربنیک آنهیدراز، کاهش وزن، و پایدارسازی غشای نورون، که احتمالاً با واسطهٔ تأثیر بر روی مسیرهای فسفربلاسیون اعمال می‌شوند. بیماران به‌شدت کم‌توان که به درمان طبی پاسخ نمی‌دهند، باید تحت پایش فشار داخل‌جمجمه‌ای قرار گرفته و ممکن است به شنت‌گذاری نیاز داشته باشند.

سردرد متعاقب تروما رویداد تروماتیک می‌تواند سبب ایجاد سردردی شود که تا چندین ماه یا حتی چند سال پس از آن رویداد ادامه یابد. واژهٔ *تروما* در مفهومی بسیار گسترده به‌کار می‌رود؛ سردرد می‌تواند متعاقب آسیب به سر ایجاد شده، ولی می‌تواند پس از یک حملهٔ عفونی (نوعاً مننژیت ویروسی)، بیماری شبه‌آنفلوانزا، یا عفونت انگلی نیز رخ دهد. شکایت از گیجی، سرگیجه، و اختلال حافظه می‌تواند با این سردرد همراه باشد. علایم بیمار ممکن است پس از چند هفته فروکش کرده و یا تا چند ماه یا حتی چند سال پس از آسیب مربوطه ادامه یابند. معمولاً، نتایج معاینهٔ نورولوژیک طبیعی بوده و بررسی‌های سی‌تی‌اسکن یا MRI نیز بی‌نتیجه هستند. هماتوم ساب‌دورال مزمن ممکن است گهگاه از اختلال را تقلید کند. سردرد متعاقب تروما ممکن است پس از دایسکشن کاروتید و خونریزی تحت عنکبوتیه‌ای و پس از انجام عمل جراحی داخل‌جمجمه‌ای نیز دیده شود. به‌نظر می‌رسد مضمون زمینه‌ای، آن باشد که رویداد تروماتیک که مننژهای ایجادکنندهٔ درد را درگیر می‌سازد، می‌تواند نوعی فرآیند سردرد را ایجاد کند که تا چندین سال ادامه می‌یابد.

علل دیگر در مجموعه‌ای از بیماران، یک سوم بیماران دچار NDPH، سردردی را گزارش کرده بودند که پس از یک بیماری شبه‌آنفلوانزای گذرا (شامل تب، سفتی گردن، هراس از نور، و کسالت بارز) آغاز می‌شود. ارزیابی‌های به‌عمل آمده نیز معمولاً هیچ علت آشکاری را برای این سردرد مشخص نمی‌سازد. هیچ‌گونه شواهد متقاعدکننده‌ای نیز وجود ندارد که عفونت پایدار با ویروس اپشتین- بار نقشی را در ایجاد NDPH برعهده دارد. نکته‌ای که بر پیچیدگی مسئله می‌افزاید، آن است که بسیاری از بیماران در حین بیماری حاد، تحت پونکسیون کمری قرار می‌گیرند؛ در چنین مواردی، باید سردرد ناشی از کاهش حجم CSF درمان‌زاد را مد نظر داشت.

درمان درمان عمدتاً ماهیتی تجربی دارد. داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای (به‌ویژه آمی‌تریپ‌تیلین) و داروهای ضد تشنج (مانند توپیرامات، والپروات، و گاباپنتین) مورد استفاده قرار گرفته و اثرات مفید آنها نیز گزارش شده است. نوعی مهارکنندهٔ آنزیم منوآمین اکسیداز به‌نام فِنِلزین نیز می‌تواند در برخی بیماران که به‌دقت انتخاب شده باشند، مفید باشد. این سردرد معمولاً ظرف مدت ۳ تا ۵ سال بهبود می‌یابد، ولی می‌تواند بسیار کم‌توان‌کننده باشد.

مراقبت‌های اولیه و درمان سردرد

اکثر بیماران دچار سردرد، نخستین بار در مراکز مراقبت‌های اولیه ویزیت می‌شوند. وظیفهٔ پزشک مراقبت‌های اولیه در این میان، همانا شناسایی سردردهای ثانویهٔ نگران‌کنندهٔ بسیار

کم‌شمار از سردردهای اولیه و سردردهای ثانویه‌ای است که کمتر دردسرساز بوده ولی اکثریت قریب به اتفاق موارد را تشکیل می‌دهند (جدول ۲-۲۱).

در صورت عدم وجود هرگونه نشانهٔ هشدار، رویکرد منطقی عبارت است از درمان کردن در هنگام مشخص شدن تشخیص. به‌عنوان یک قانون کلی، بررسی‌ها باید بر محور شناسایی علل نگران‌کنندهٔ سردرد و یا بر اطمینان‌بخشی (چنانچه نتوان هیچ‌گونه تشخیص سردرد اولیه را مطرح کرد) استوار باشند.

پس از آغاز درمان، انجام مراقبت‌های پیگیرانه ضروری است تا مشخص شود که آیا پیشرفتی به‌نفع بهبود شکایت سردرد رخ داده است یا خیر. تمامی سردردها به درمان پاسخ نخواهند داد، ولی به‌طور کلی، سردردهای نگران‌کننده پیشرفت خواهند کرد و شناسایی آنها آسان‌تر خواهد بود.

هنگامی که پزشک مراقبت‌های اولیه احساس می‌کند که تشخیص مربوطه، اختلال سردرد اولیه است، لازم به ذکر است که بیش از ۹۰ درصد بیمارانی که با شکایت سردرد برای مراقبت‌های اولیه مراجعه می‌کنند، دچار میگرن خواهند بود (فصل ٤٤٧).

به‌طور کلی، بیمارانی که تشخیص آشکاری برای آنان مطرح نیست، دچار نوعی اختلال سردرد اولیه به‌غیر از میگرن یا سردرد نوع تنشی بوده، و یا آنکه به دو یا چند درمان استاندارد برای نوع سردرد مورد نظر پاسخ نمی‌دهند، باید به متخصص ارجاع داده شوند. در کار عملی، آستانهٔ ارجاع نیز برحسب تجربهٔ پزشک مراقبت‌های اولیه در زمینهٔ طب سردرد و قابلیت دسترسی به گزینه‌های مراقبت‌های ثانویه تعیین می‌شود.

۲۷ سنکوپ

Roy Freeman

سنکوپ یک فقدان هوشیاری گذرا و خودبه‌خود محدودشونده است که به دلیل اختلال حاد کلی در جریان خون مغزی اتفاق می‌افتد. شروع آن ناگهانی، مدت آن کوتاه، و فاز بهبودی آن خودبه‌خودی و به طور کامل است. سایر علل فقدان گذرای هوشیاری را باید از سنکوپ افتراق داد که از جمله می‌توان به صرع، ایسکمی ورتبروبازیلار، هیپوکسمی، و هیپوگلیسمی اشاره نمود. معمولا یک نشانه مقدماتی سنکوپ (پره‌سنکوپ) وجود دارد ولی فقدان هوشیاری ممکن است بدون هرگونه علائم اخطاردهنده، اتفاق بیافتد. علائم پره‌سنکوپی معمول شامل سرگیجه، احساس سبکی سر یا غش، ضعف، خستگی، و اختلالات بینایی و شنوایی می‌شود. علل سنکوپ را می‌توان به سه گروه عمده تقسیم نمود: (۱) سنکوپ با واسطه عصبی[1] (هم چنین موسوم به سنکوپ رفلکسی یا وازوواگال)، (۲) هیپوتانسیون ارتواستاتیک، و (۳) سنکوپ قلبی.

سنکوپ با واسطه عصبی شامل یک گروه هتروژن از اختلالات عملکردی است که با تغییر گذرا در رفلکس های مسئول حفظ هومئوستاز قلبی- عروقی مشخص می شود. وازودیلاتاسیون (یا کاهش تون وازوکانستریکتور) و برادی‌کاردی دوره‌ای به صورت ترکیبات متنوع رخ می‌دهند که به نارسایی موقتی در کنترل فشار خون منجر می‌شود. برعکس، در بیماران مبتلا به هیپوتانسیون ارتواستاتیک به علت نارسایی اعصاب اتونوم، این رفلکس‌های هومئوستاتیک قلبی ـ عروقی به صورت مزمن مختل می گردند. سنکوپ قلبی ممکن است در اثر آریتمی‌ها یا بیماری‌های ساختمانی قلبی ایجاد شود که در نتیجه کاهش در برون ده قلبی بروز می کند. تظاهرات بالینی، مکانیسم‌های پاتولوژیک زمینه‌ای، مداخلات درمانی، و پروگنوز در میان این سه علت سنکوپ به طور قابل‌توجهی متفاوت است.

اپیدمیولوژی و تاریخچه طبیعی

سنکوپ یک مشکل شایع بوده و مسئول حدود ۳٪ کل مراجعات به اورژانس و ۱٪ کل بستری‌های بیمارستانی است. هزینه سالانه مربوط به بستری بیمارستانی بیماران دچار سنکوپ در ایالات متحده حدود ۲/۴ میلیارد دلار می‌باشد. در جمعیت عمومی، میزان بروز (انسیدانس) تجمعی سنکوپ در سرتاسر عمر به ۳۵٪ بالغ می شود. پیک سنی بروز در افراد جوان مابین ۱۰ تا ۳۰ سالگی رخ می‌دهد (با میانه پیک در حدود ۱۵ سالگی). سنکوپ با واسطه عصبی در اکثریت موارد عامل اتیولوژیک محسوب می‌شود. در افراد مسن، رشد

1- Neurally mediated syncope

جدول ۱-۲۷ علائم پرخطری که بیانگر لزوم بستری‌نمودن یا ارزیابی کامل‌تر بیماران مبتلا به سنکوپ می‌باشد
درد قفسه سینه‌ای مطرح‌کننده ایسکمی کرونر
علائمی از نارسایی احتقانی قلب
بیماری دریچه‌ای متوسط تا شدید
بیماری ساختمانی قلبی متوسط تا شدید
تغییرات ECG مؤید ایسکمی
سابقه آریتمی‌های بطنی
طولانی‌بودن فاصله QT (بیش از ۵۰۰msec)
بلوک سینوسی ـ دهلیزی یا وقفه‌های سینوسی تکرارشونده
برادی‌کاردی سینوسی پایدار
بلوک بای‌فاسیکولر یا تری‌فاسیکولر یا تأخیر هدایت داخل بطنی همراه با مدت زمان موج QRS مساوی یا بیشتر از ۱۲۰ هزارم ثانیه
فیبریلاسیون دهلیزی
تاکی‌کاردی بطنی غیردائم "nonsustained"
سابقه فامیلی مرگ ناگهانی
سندرم‌های پیش تحریکی "preexcitation"
الگوی بروگادا در ECG
تپش قلب در زمان سنکوپ
سنکوپ در حین استراحت یا فعالیت فیزیکی

چشمگیری در میزان بروز سنکوپ پس از سن ۷۰ سالگی دیده می‌شود.

در مطالعات مبتنی بر جمعیت[1]، سنکوپ با واسطه عصبی شایع ترین علت سنکوپ است. میزان بروز در زنان نسبت به مردان اندکی بیش تر است. در افراد جوان اغلب یک تاریخچه فامیلی در بستگان درجه اول وجود دارد. بیماری قلبی ـ عروقی ناشی از بیماری ساختمانی قلب یا آریتمی ها دومین علت شایع در اکثر گروه‌های جمعیتی به شمار می‌رود، به ویژه در مراجعه کنندگان به اورژانس و در بیماران مسن. هیپوتانسیون ارتواستاتیک نیز با افزایش سن شیوعش بالاتر می رود چرا که کاهش پاسخ دهی بارورفلکس، کاهش کمپلیانس قلبی، و تشدید رفلکس وستیبولوسمپاتیک با افزایش سن ارتباط دارد. در افراد مسن، هیپوتانسیون ارتواستاتیک به طور بارزی در افراد ساکن آسایشگاه ها (۶۸-۵۴٪) نسبت به افراد جامعه (۶٪) شایع تر است که به احتمال زیاد آن را می‌توان با شیوع بیشتر اختلالات نورولوژیک، نقص فیزیولوژیک، و مصرف داروهای وازواکتیو در بین بیماران ساکن آسایشگاه توجیه نمود که همگی مستعدکننده سنکوپ می‌باشند.

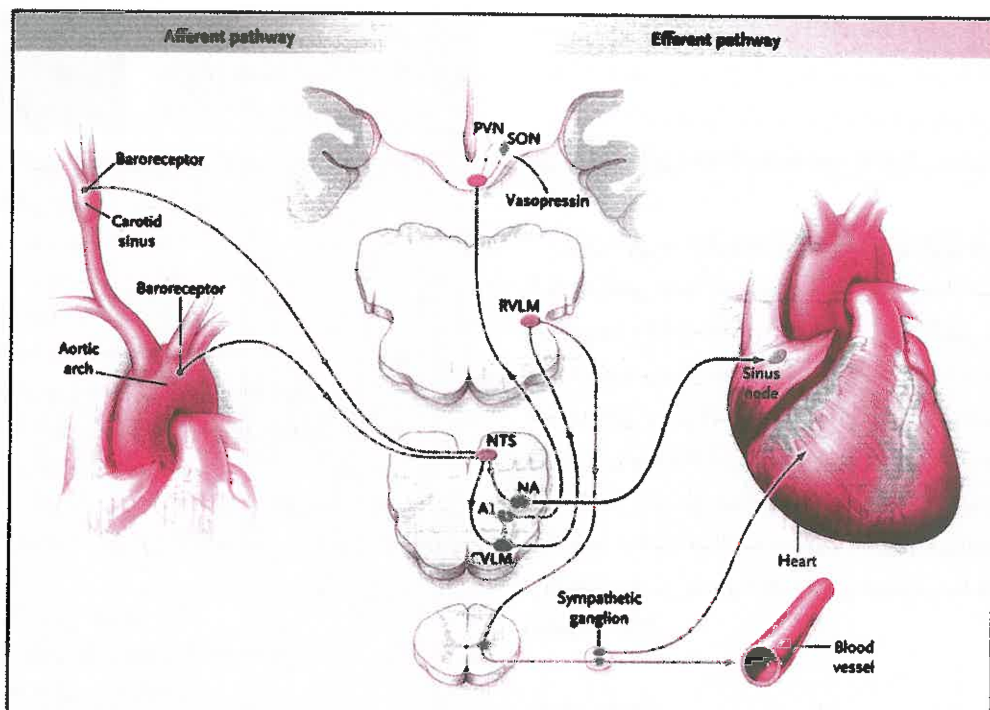
پیش آگهی به دنبال یک نوبت حادثه سنکوپ در همه گروه‌های سنی معمولاً خوش خیم است. مخصوصاً، سنکوپ غیرقلبی و با منشاء نامشخص در افراد جوان پیش آگهی بسیار عالی داشته و بر میزان امیدبه‌زندگی تأثیری نمی‌گذارد. برعکس، سنکوپ ناشی از علل قلبی خواه بیماری ساختمانی قلب یا آریتمی های اولیه با افزایش خطر مرگ ناگهانی قلبی و مرگ ومیر ناشی از سایر علل همراه خواهد بود. به همین‌ترتیب، میزان مرگ ومیر در افراد مبتلا به سنکوپ ناشی از هیپوتانسیون ارتواستاتیک به سن بیمار و حالات مرضی همراه مرتبط است (جدول ۱-۲۷).

پاتوفیزیولوژی

وضعیت سرپا ایستادن، استرس فیزیولوژیک منحصر به فردی را بر انسان وارد می کند؛ اگر نگوییم همه موارد ولی اکثر دوره‌های سنکوپ در یک وضعیت ایستاده اتفاق می افتند. ایستادن موجب می‌گردد که ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌لیتر از خون در اندام‌های تحتانی و گردش خون احشایی انبار شده، بازگشت وریدی به قلب و پرشدگی بطنی[2] کاهش یابد و در نتیجه برون‌ده قلبی و فشار خون افت نمایند. این تغییرات همودینامیک باعث برانگیختن یک پاسخ رفلکسی جبرانی می گردد که از تحریک گیرنده‌های فشاری[3] در سینوس کاروتید و قوس آئورت آغاز شده و به افزایش جریان سمپاتیکی و کاهش فعالیت عصب واگ منجر می‌شود (شکل ۱-۲۷). این رفلکس، مقاومت محیطی، بازگشت وریدی به قلب، و برون ده قلبی را افزایش داده و بنابراین افت فشار خون را به حداقل می‌رساند. در صورتی که این پاسخ رفلکسی کارایی خود را از دست بدهد به عنوان مثال در هیپوتانسیون ارتواستاتیک (که حالتی مزمن است) و در سنکوپ با واسطه عصبی (که حالتی گذرا و حاد است)، کاهش خون‌رسانی (پرفیوژن) نسج مغزی رخ می‌دهد.

1- Population-based studies

2- Ventricular filling
3- Baroreceptors



شکل ۱-۲۷ رفلکس فشاری. کاهش در فشار شریانی بار را از روی گیرنده های فشـاری- انتهاهـای فیبرهـای آوران اعصـاب زبانی ـ حلقی و واگ ـ بر می‌دارد که در سینوس کاروتید و قوس آئورت واقع شده‌اند. این مسئله بـه کـاهش در ایمپـالس‌هـای آوران منجر می‌گردد که از طریق اعصاب زبانی- حلقی و واگ از این گیرنده‌های مکانیکی به هسته راه‌های سولیتاریوس (nucleus of the tractus solitarius; NTS) در قسمت خلفی ـ داخلی مدولا، پخش می‌شوند. کاهش یافتن فعالیت آوران گیرنده‌های فشـاری موجب کاهش ورودی عصب واگ به گره سینوسی شده که از طریق ارتباطات NTS با هسته آمبیگوس (nucleus ambigus; NA) میانجی‌گری می‌شود. به این ترتیب افزایشی در فعالیت وابران سمپاتیک خواهیم داشت که توسط استطاله‌های NTS بـه مـدولای ونترولترال دمی (caudal ventrolateral medulla; CVLM)، که یک راه تحریکی است، و از آنجا به مدولای ونترولترال منقـاری یـا قدامی (rostral ventrolateral medulla; RVLM)، که یک راه مهاری است، کنترل و میـانجیگری مـی‌شـود. بنـابراین، فعـال‌شـدن نورون‌های پیش‌سمپاتیکی RVLM در پاسخ به هیپوتانسیون عمدتاً به علت عدم مهار ایجاد می‌شود. در پاسخ به افت مداوم فشار خون، آزادشدن وازوپرسین توسط استطاله‌هایی از گروه سلول‌های نورآدرنرژیک A1 در مدولای ونترولترال میانجیگری مـی‌شـود. این استطاله ها نورون های سنتز کننده وازوپرسین در بخش مگنوسلولار هسته پـاراونتریکولر (PVN) و هسـته سـوپرااپتیک (SON) هیپوتالاموس را فعال می‌کنند.

سنکوپ از عواقب کاهش پـرفیوژن کلی مغـز اسـت و بنـابراین نمایان گر نارسایی مکانیسم های خودتنظیمی[1] جریان خـود مغـز می باشد. عوامل مربوط به عضله[2]، متابولیت های موضـعی، و تـا حدود کم تری کنترل نورووسکولار اتونوم مسئول خود تنظیمـی جریان خون مغزی هستند (فصل ۳۳۰). مدت زمـان تـأخیر در شروع پاسخ خـودتنظیمی ۱۰-۵ ثانیـه اسـت. بـه طـور معمـول جریان خون مغزی در محدوده ۵۰ تا ۶۰ میلی متر در دقیقـه بـه ازاء هر ۱۰۰ گرم بافت مغز متغیر بوده و این میزان جریان خـون در فشارهای پرفیوژن مابین ۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌متـر جیـوه نسـبتاً ثابت باقی می‌ماند. قطع‌شدن جریان خون مغز بـرای ۸-۶ ثانیـه موجب عدم هوشیاری۳ می‌شود در حالی کـه اگـر ایـن جریـان خون به 25mL/min به ازاء هر 100g نسج مغـز کـاهش یابـد اختلال سطح هوشیاری را در پی خواهد داشت.

1- Autoregulatory mechanisms
2- Myogenic factors
3- Loss of consciousness

از منظر بالینی، افت فشار خون سیستولیک به حدود ۵۰mmHg یا کمتر موجب بروز سنکوپ خواهد شد. بنابراین عامل زمینه‌ای در پاتوفیزیولوژی سنکوپ کاهش در برون ده قلبی و/ یا مقاومت عروقی سیستمیک است که عوامل تعیین‌کننده فشار خون محسوب می‌گردند. علل شایع ایجادکننده اختلال در برون ده قلبی شامل حجم مؤثر خون در گردش کاهش یافته، فشار افزایش یافته توراسیک، امبولی ریوی وسیع، برادی ـ و تاکی ـ آریتمی‌های قلبی، بیماری دریچه‌ای قلب، و دیس‌فونکسیون میوکارد، می‌باشند. مقاومت عروقی سیستمیک می تواند در اثر بیماری های سیستم عصبی اتونوم محیطی و مرکزی، داروهای سمپاتولیتیک، و به طور گذرا در طی سنکوپ با واسطه عصبی، کاهش پیدا کند. افزایش مقاومت عروق مغزی، اکثراً به دلیل هیپوکاربی القاء شده توسط هیپرونتیلاسیون، نیز می‌تواند در پاتوفیزیولوژی سنکوپ نقش ایفاء نماید.

در مبتلایان به سنکوپ دو الگو را می‌توان در الکتروانسفالوگرافی مشاهده کرد. الگوی اول، الگوی کند- مسطح- کند، (شکل ۲-۲۷) که در این حالت امواج کند و با دامنه بالای دلتا جایگزین فعالیت الکتریکی نرمال زمینه‌ای می شوند. به دنبال آن الکتروانسفالوگرافی به طور ناگهانی مسطح شده که نشان‌دهنده توقف یا تضعیف فعالیت قشر مغز است، سپس امواج کند ظاهر شده و در نهایت فعالیت به حالت طبیعی باز می گردد. مشخصه الگوی دوم یا «الگوی کند»، فقط افزایش و کاهش فعالیت امواج کند می باشد. مسطح شدن امواج الکتروانسفالوگرافی در الگوی کند ـ مسطح ـ کند نشان دهنده کاهش شدیدتر خون‌رسانی مغزی است. علی رغم وجود حرکات میوکلونیک و سایر فعالیت‌های حرکتی، در طی بعضی از وقایع سنکوپی، دیس‌شارژهای تشنجی دیده نمی‌شود.

تقسیم‌بندی

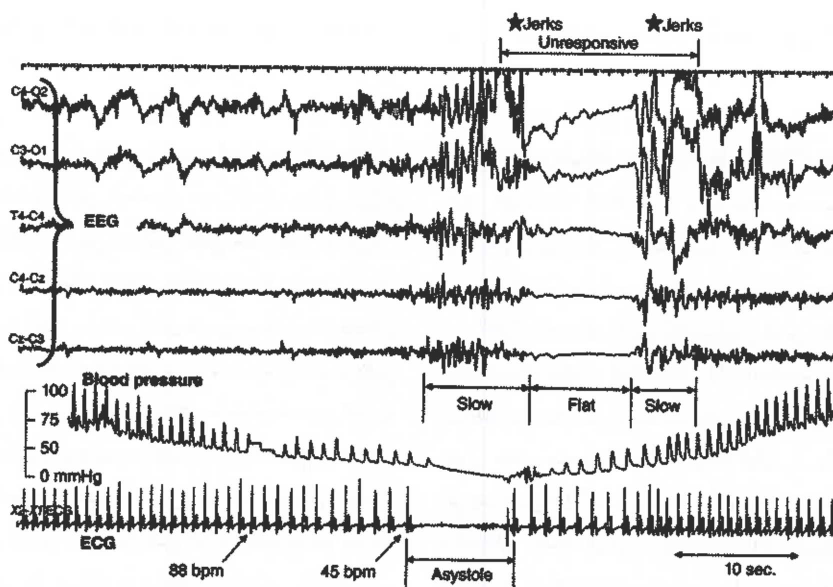
سنکوپ با واسطه عصبی

سنکوپ با واسطه عصبی (رفلکسی؛ وازوواگال) در انتهای مسیر یک قوس رفلکسی سیستم عصبی مرکزی و محیطی قرار دارد. در این حالت، یک تغییر گذرا و ناگهانی در فعالیت اعصاب اتونوم وابران وجود دارد که با افزایش جریان پاراسمپاتیک همراه با مهار سمپاتیک (پاسخ وازودپرسور) همراه بوده و در نتیجه آن برادی کاردی، اتساع عروقی و/یا کاهش تون وازوکانستریکتور ایجاد می‌گردد. افت ایجادشده در فشار خون سیستمیک سپس می‌تواند باعث کاهش جریان خون مغزی به کمتر از محدوده جبرانی تنظیم خودکار، شود. (شکل ۳-۲۷). جهت مشخص کردن neutrally mediated syncope یک سیستم عصبی اوتونوم دارای عملکرد نیاز است، برخلاف سنکوپی که از نارسایی اوتونوم منشأ می‌گیرد (در زیر بحث شده است).

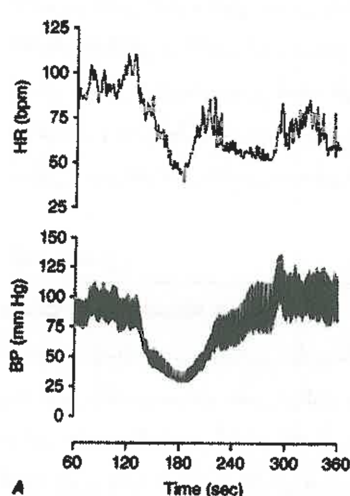
آغازگرهای متعددی از بازوی آوران قوس رفلکس می‌توانند منجر به neutrally mediated syncope شود. در بعضی از شرایط، این موارد می تواند به روشنی توضیح داده شود. به عنوان مثال سینوس کاروتید، دستگاه گوارش، یا مثانه. اغلب، اگرچه، عامل آغازکننده به سختی قابل شناسایی است و علت چندعاملی[1] است. در این شرایط احتمالاً چندین مسیر آوران مختلف در شبکه اتونوم مرکزی در داخل مدولا به یکدیگر می‌پیوندند؛ و مدولا در واقع ایمپالس‌های عصبی را مجتمع نموده و پاسخ وازودپرسور- برادی‌کاردی را میانجی‌گری می‌کند.

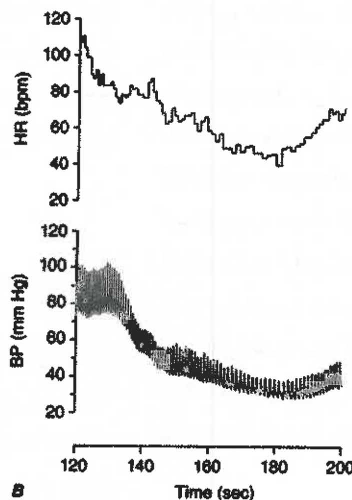
تقسیم‌بندی سنکوپ با واسطه عصبی سنکوپ با واسطه عصبی را می‌توان براساس مسیرآوران و محرک برانگیزاننده تقسیم‌بندی نمود. سنکوپ وازوواگال (غش کردن معمولی) بر اثر احساسات هیجانی شدید، درد، و/ یا استرس ارتواستاتیک برانگیخته می‌شود در حالی که سنکوپ‌های رفلکسی موقعیتی[2] دارای محرک‌های موضعی اختصاصی هستند که برادی کاردی و اتساع عروقی رفلکسی را برانگیخته و به سنکوپ منجر می شوند. در اکثر موارد، این سندرم های رفلکسی موقعیتی مکانیسم‌های زمینه‌ای و پاتوفیزیولوژی شناخته شده دارند. عامل برانگیزاننده آوران ممکن است از سیستم ریوی، سیستم گوارشی، سیستم ادراری، قلب، و شریان کاروتید منشاء گرفته باشد (جدول ۲-۲۷). هیپرونتیلاسیون که باعث هیپوکاربی و انقباض عروق مغزی شده، و فشار افزایش یافته داخل قفسه سینه که بازگشت وریدی به قلب را مختل می کند، نقش مهمی در بسیاری از سنکوپ‌های رفلکسی موقعیتی ایفاء می‌نماید. مسیر آوران قوس رفلکسی در این

1- Multifactorial
2- Situational reflex syncopes



شکل ۲-۲۷ الکتروانسفالوگرام (EEG) در سنکوپ وازوواگال قطعه ۱ دقیقه از تست tilt-table در بیمار مبتلا به سنکوپ تیپیک وازوواگال، الگوی «کند ـ مسطح ـ کند» را نشان می‌دهد. فشارخون انگشتی لحظه به لحظه، نوار قلب و قسمت‌هایی از نوار مغزی نمایش داده شده‌اند. با افت فشارخون سیستولی به حدود ۵۰ میلی‌متر جیوه، روند کند شدن نوار مغز شروع می‌شود؛ ضربان قلب تقریباً ۴۵ ضربه در دقیقه است. آسیستول رخ داده و حدود ۸ ثانیه طول می‌کشد. نوار مغز به همین مدت زمان البته با تأخیر مسطح می‌شود و کاهش موقت سطح هوشیاری به مدت ۱۴ ثانیه مشاهده می‌شود. درست قبل و بعد از مسطح شدن نوار مغز، پرش‌های عضلانی رخ می‌دهند.





شکل ۳-۲۷ A. **پاسخ حمله‌ای هیپوتانسیو ـ برادی‌کاردی** که مشخصه سنکوپ با واسطه عصبی است. فشار خون و ضربان قلب لحظه به لحظه غیرتهاجمی در طی ۵ دقیقه (از ثانیه‌های ۶۰ تا ۳۶۰) در یک آزمون upright tilt table test نمایش داده شده اند. B. منحنی مشابه ای رسم شده تا ۸۰ ثانیه از این اپیزود (از ثانیه های ۸۰ تا ۲۰۰) را نشان دهد. BP، فشار خون؛ bmp، ضربان در دقیقه؛ HR، ضربان قلب.

جدول ۲-۲۷ علل سنکوپ

A. سنکوپ با واسطه عصبی
سنکوپ وازوواگال
برانگیخته از ترس، درد، اضطراب، هیجانات شدید، دیدن خون، صحنه‌ها و بوهای ناخوشایند، استرس ارتواستاتیک
سنکوپ رفلکسی موقعیتی
ریوی
سنکوپ سرفه، سنکوپ نوازندگان سازهای بادی، سنکوپ وزنه‌برداران، "mess trick"*، "fainting lark"** سنکوپ عطسه، اقدام به لوله‌گذاری
ادراری ـ تناسلی
سنکوپ متعاقب ادرارکردن، واردنمودن وسیله به دستگاه ادراری ـ تناسلی، ماساژ پروستات
گوارشی
سنکوپ بلع، نورالژی عصب زبانی ـ حلقی، تحریک مری، واردنمودن وسیله به لوله گوارش، توشه رکتال، سنکوپ حین دفع مدفوع.
قلبی
رفلکس Bezold-Jarisch، انسداد خروجی قلب
سینوس کاروتید
حساسیت سینوس کاروتید، ماساژ سینوس کاروتید
چشمی
فشار بر روی چشم، معاینه چشم، جراحی چشم
B. هیپوتانسیون ارتواستاتیک
نارسایی اتونوم اولیه ناشی از بیماری‌های نورودژنراتیو مرکزی یا محیطی ایدیوپاتیک ـ سینوکلئینوپاتی‌ها
بیماری lewy body
بیماری پارکینسون
دمانس lewy body
نارسایی خالص اوتونوم
آتروفی چندسیستمی (سندرم Shy-Drager)
نارسایی اتونوم ثانویه ناشی از نوروپاتی‌های محیطی اتونوم: دیابت
آمیلوئیدوز ارثی (پلی‌نوروپاتی آمیلوئید فامیلی)
آمیلوئیدوز اولیه (آمیلوئیدوز AL؛ مرتبط با ایمونوگلوبولین با زنجیره سبک)
نوروپاتی‌های ارثی حسی و اتونوم (HSAN) بویژه تیپ III ـ دیس‌اتونومی فامیلی
نوروپاتی ایدیوپاتیک اتونوم با واسطه ایمنی
گانگلیونوپاتی اتونوم اتوایمیون
سندرم شوگرن
نوروپاتی پارانئوپلاستیک اتونوم
نوروپاتی HIV
هیپوتانسیون پس از صرف غذا "postprandial"
ایاتروژنیک (در اثر مصرف داروها)
کاهش حجم پلاسما "volume depletion"
C. سنکوپ قلبی
آریتمی‌ها
دیس‌فونکسیون گره سینوسی، دیس‌فونکسیون دهلیزی ـ بطنی، تاکی‌کاردی‌های فوق بطنی، تاکی‌کاردی‌های بطنی، اختلالات ارثی کانال‌ها
بیماری ساختمانی قلبی
بیماری دریچه‌ای، ایسکمی میوکارد، کاردیومیوپاتی انسدادی و سایر کاردیومیوپاتی‌ها، میکزوم دهلیزی، افیوژن و تامپوناد پری‌کاردی.

* هیپرونتیلاسیون به مدت ۱ دقیقه و سپس واردآوردن فشار ناگهانی بر روی قفسه سینه.

** هیپرونتیلاسیون (۲۰ تنفس) در وضعیت چمباتمه و سپس به سرعت ایستادن و آنگاه مانور والسالوا.

اختلالات با یکدیگر متفاوت است ولی پاسخ وابران که از طریق واگ و مسیرهای سمپاتیکی داده می‌شود مشابه یکدیگر هستند.

تقسیم‌بندی دیگر سنکوپ با واسطه عصبی می‌تواند براساس مسیر وابران غالب باشد. سنکوپ وازودپرسور به صورت سنکوپی تعریف می شود که به طور غالب ناشی از نارسایی وازوکانستریکتور، سمپاتیکی، وابران است. سنکوپ مهاری قلبی[1] سنکوپی است که به طور غالب با برادری کاردی یا آسیستول ناشی از افزایش تون واگ همراه است. سنکوپ ترکیبی[2] حالتی است که در آن تغییرات رفلکس واگ و سمپاتیک، هر دو، دیده می‌شود.

تظاهرات سنکوپ با واسطه عصبی در بیماران مبتلا

به سنکوپ با واسطه عصبی علاوه بر علائم عدم تحمل ارتواستاتیک از جمله سرگیجه، سبکی سر، و خستگی ممکن است الگوهای اخطاردهنده فعال شدن اعصاب اتونوم نیز بروز نماید. این مشخصات عبارت‌اند از: تعریق، رنگ‌پریدگی، تپش قلب، تهوع، هیپرونتیلاسیون، و خمیازه کشیدن. در طی حمله سنکوپ، میوکلونوس پروگزیمال و دیستال (به طور تیپیک بدون ریتم و چند کانونی) ممکن است اتفاق بیافتد که احتمال صرع را مطرح می‌نماید. چشم‌ها به طور معمول باز باقی‌مانده و معمولا به سمت بالا منحرف می شوند. مردمک ها معمولا مُتسع هستند. حرکات بی‌هدف چشمی ممکن است رخ دهد. گرانتینگ[3]، ناله، خرخر کردن و تنفس صدادار ممکن است وجود داشته باشند.

بی اختیاری ادراری ممکن است دیده شود. بی اختیاری مدفوع خیلی نادر است. گیجی بعد از یک حمله تشنجی[4] به ندرت دیده می‌شود با این وجود توهم‌های شنوایی و بینایی و احساس قریب‌الوقوع مرگ و تجربه خروج از بدن[5] گاهی اوقات گزارش شده‌اند.

برخی فاکتورهای مستعدکننده[6] و محرک های برانگیزاننده به خوبی شناخته شده‌اند؛ برای مثال، وضعیت ایستاده بی‌حرکت، درجه حرارت بالای محیط، کاهش حجم داخل عروقی، مصرف الکل، هیپوکسمی، آنمی، درد، دیدن خون، شکافت ورید از طریق جراحی[7]، و احساسات هیجانی شدید. با این وجود، دلیل زمینه‌ای تفاوت بسیار زیاد در آستانه ایجاد سنکوپ در میان افراد مواجهه یافته با محرک‌های برانگیزاننده یکسان، هنوز مشخص نشده است. سنکوپ با واسطه عصبی ممکن است براساس ژنتیک داشته باشد و چندین مطالعه افزایش بروز سنکوپ در وابستگان درجه اول افراد مبتلا به غش[8] را گزارش کرده است ولی هیچ گونه ژن یا شاخص ژنتیکی کشف نشده و وجود عوامل محیطی، اجتماعی، و فرهنگی توسط این مطالعات رد نشده‌اند.

درمان سنکوپ با واسطه عصبی

اطمینان خاطر دادن به بیمار، پرهیز از محرک های برانگیزاننده، و افزایش دادن حجم پلاسما به وسیله مایع و نمک اساس درمان سنکوپ با واسطه عصبی را تشکیل می‌دهند. مانورهای فشار متقابل ایزومتریک[9] مربوط به اندام‌ها (پاروی پاانداختن یا مشت‌کردن و کشیدن بازو) می تواند فشار خون را از طریق افزایش حجم خون مرکزی و برون ده قلبی، بالا ببرد و به این ترتیب با حفظ فشار در ناحیه خود تنظیمی از شروع سنکوپ جلوگیری نموده یا حداقل آن را به تأخیر بیاندازد. مفیدبودن این اقدامات در کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی شده تأیید شده است.

متخصصین، داروهایی نظیر فلودروکورتیزون، عوامل منقبض‌کننده عروقی، و آنتاگونیست‌های گیرنده بتا را به طور گسترده‌ای جهت درمان موارد مقاوم تجویز می‌نماید ولی هیچ‌گونه شواهد سازگار با کارآزمایی های کنترل شده تصادفی برای هیچ یک از این داروها در درمان سنکوپ با واسطه عصبی، وجود ندارد. از آنجا که در اکثر بیماران پاتوفیزیولوژی غالب در مکانیسم سنکوپ اتساع عروقی می‌باشد، استفاده از پیس‌میکر قلبی به ندرت مفید خواهد بود. استثنائات احتمالی در بیماران مسنی (بالای ۴۰ سال) که در آنها سنکوپ با آسیستول یا برادی کاردی شدید همراه بوده و نیز

1- Cardioinhibitory syncope
2- Mixed syncope
3- Grunting
4- Postictal confusion
5- Out-of-body experiences
6- Predisposing factors

7- Venipunctuer
8- Fainters
9- Isometric counterpressure maneuvers

بیماران مبتلا به سنکوپ با وجه غالب مهار قلبی ناشی از سندرم سینوس کاروتید می‌باشند. در این دسته از بیماران نصب پیس‌میکر دوحفره‌ای می‌تواند مفید باشد.

هیپوتانسیون ارتواستاتیک

هیپوتانسیون ارتواستاتیک بنا به تعریف عبارت است از کاهش در فشار خون سیستولیک حداقل به میزان 20mmHg یا کاهش در فشار خون دیاستولیک حداقل به میزان 10mmHg که در فاصله زمانی ۳ دقیقه پس از ایستادن یا بلند کردن سر به بالا بر روی tilt table اتفاق بیافتد. این حالت از علائم نارسایی انقباض عروقی وابسته به سمپاتیک (اتونوم) می باشد (شکل ۴-۲۷). در اکثر موارد (نه همه آنها) علی‌رغم افت فشار خون هیچ گونه افزایش جبرانی در تعداد ضربان قلب وجود ندارد؛ در صورتی که نارسایی اتونوم ناکامل باشد ممکن است تعداد ضربان قلب تا حدودی افزایش یابد ولی میزان آن برای حفظ برون‌ده قلبی ناکافی خواهد بود. گونه‌ای از هیپوتانسیون ارتواستاتیک به صورت هیپوتانسیون ارتواستاتیک "تأخیری" است که پس از گذشت زمانی بیش از ۳ دقیقه به دنبال وضعیت ایستاده رخ می‌دهد که ممکن است نشان گر دیس‌فونکسیون آدرنرژیک سمپاتیکی خفیف یا در مراحل اولیه باشد. در برخی موارد، هیپوتانسیون ارتواستاتیک در حین ۱۵ ثانیه اول پس از ایستادن رخ می‌دهد که اصطلاحاً به آن هیپوتانسیون ارتواستاتیک "آغازین"[1] اطلاق می‌شود. این یافته می‌تواند نماینده یک عدم تطابق گذرا مابین برون ده قلبی و مقاومت محیطی عروقی بوده و نشانه‌ای از نارسایی اتونوم نیست.

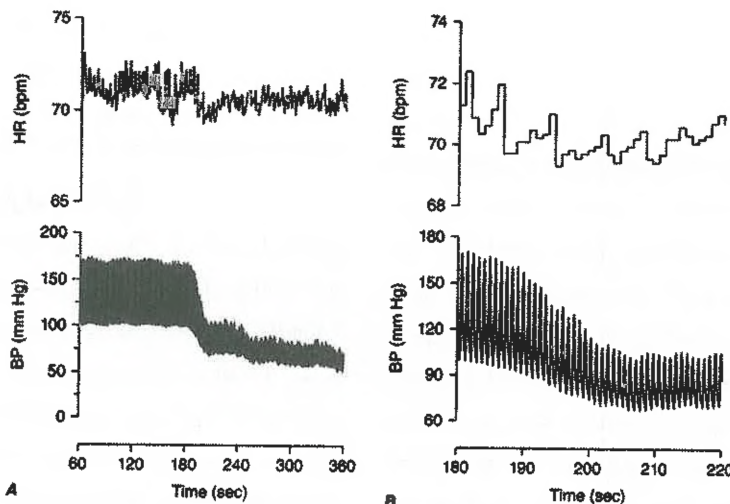
علائم مشخصه هیپوتانسیون ارتواستاتیک شامل احساس سبکی سر، گیجی و پره سنکوپ (حالت نزدیک به غش[2]) است که در پاسخ به تغییر ناگهانی وضعیت بدن اتفاق می افتد. با این وجود، علائم ممکن است وجود نداشته یا غیراختصاصی باشد از جمله ضعف عمومی، خستگی، کندشدن ادراک و شناخت[3]، پیچ خوردن پا[4]، یا سردرد. تاری دید ممکن است رخ دهد که احتمالاً ناشی از ایسکمی رتین یا لوب اکسی پیتال است. ممکن است تنها علامت این حالت درد گردن باشد که طور تیپیک در ناحیه ساب‌اکسی‌پیتال، خلف گردن و شانه (سردرد چوب‌لباسی[5]) وجود داشته و به احتمال زیاد ناشی از ایسکمی عضلات گردن می‌باشد. بیماران ممکن است تنگی نفس ارتواستاتیک (تصور می شود بازتابی از عدم تطابق ونتیلاسیون- پرفیوژن در اثر خون‌رسانی ناکافی به قله‌های ریه ونتیله شده، باشد) یا آنژین (منتسب به اختلال پرفیوژن میوکارد علی‌رغم طبیعی‌بودن عروق کرونری) را گزارش نمایند. علائم می تواند با فعالیت بدنی، ایستادن طولانی‌مدت، افزایش حرارت محیط، یا غذاخوردن بدتر شود. معمولاً قبل از سنکوپ علائم اخطاردهنده وجود دارد ولی ممکن است به طور ناگهانی اتفاق افتد که احتمال تشنج یا علت قلبی برای سنکوپ را مطرح می‌کند.

هیپرتانسیون در حالت خوابیده به پشت[6] در بیماران مبتلا به هیپوتانسیون ارتواستاتیک شایع است که به علت نارسایی اتونوم بوده و بیش از ۵۰ درصد بیماران در برخی از مطالعات را مبتلا می کند. هیپوتانسیون ارتواستاتیک می‌تواند پس از شروع درمان هیپرتانسیون بروز کند و هیپرتانسیون در حالت خوابیده می تواند به دنبال درمان هیپوتانسیون ارتواستاتیک دیده شود. به هر حال موارد دیگری وجود دارند که ارتباط بین این دو حالت به درمان ربطی ندارد؛ این مسئله تا حدودی توسط دیس‌فنکسیون رفلکس فشاری[7] در حضور جریان باقی‌مانده سمپاتیک توجیه می‌گردد، به ویژه در بیماران مبتلا به دژنراسیون اعصاب اتونوم مرکزی.

علل هیپوتانسیون ارتواستاتیک نوروژنیک علل هیپوتانسیون ارتواستاتیک نوروژنیک شامل دیس‌فونکسیون سیستم عصبی اتونوم مرکزی و محیطی می باشد (فصل ۴۵۴). دیس‌فونکسیون اتونوم سایر اعضاء بدن (شامل مثانه، روده‌ها، ارگان های جنسی، و سیستم تحریک کننده غدد عرق[8]) با درجات متغیری از نظر شدت اغلب با هیپوتانسیون ارتواستاتیک در این اختلالات، همراهی دارند (جدول ۲-۲۷).

اختلالات دژنراتیو اولیه اعصاب اتونوم، آتروفی چند سیستمی (سندرم شای- دراگر؛ فصل ۴۵۴)، بیماری پارکینسون (فصل ۴۴۹)، دمانس هراه با اجسام Lewy (فصل

1- Initial orthostatic hypotension
2- Near-faintness
3- Cognitive slowing
4- Leg buckling
5- Coat-hanger headache
6- Supine hypertension
7- Baroreflex
8- Sudomotor



شکل ۴-۲۷ A. کاهش تدریجی در فشار خون بدون افزایش جبرانی در ضربان قلب که از مشخصات هیپوتانسیون ارتواستاتیک ناشی از نارسایی اتونوم است. فشار خون و ضربان قلب در طی ۵ دقیقه (از ثانیه ۶۰ تا ۳۶۰) در وضعیت upright tilt بر روی tilt table نمایش داده شده‌اند. B. منحنی مشابه‌ای رسم شده تا ۴۰ ثانیه از این اپیزود (از ثانیه‌های ۱۸۰ تا ۲۲۰) را نشان دهد. BP، فشار خون؛ bmp، ضربان در دقیقه؛ HR، ضربان قلب.

۴۴۸) و نارسایی خالص اتونوم (فصل ۴۵۴) را شامل می‌گردد. این اختلالات اغلب روی هم رفته به عنوان "ساینوکلئینوپاتی‌ها"[1] خوانده می‌شوند که به علت آلفا ساینوکلئین می‌باشد ـ پروتئین کوچکی که عمدتاً در سیتوپلاسم نورون های دچار اختلال جسم Lewy (بیماری پارکینسون، دمانس همراه با اجسام Lewy، و نارسایی خالص اتونوم) و نیز در گلیا در بیماران دچار آتروفی چند سیستمی[2] رسوب می‌کند.

دیس‌فونکسیون اعصاب اتونوم محیطی ممکن است با نوروپاتی های فیبرهای کوچک محیطی از جمله آنچه در دیابت، نوروپاتی های با واسطه ایمنی، آمیلوئید، نوروپاتی های ارثی حسی و اتونوم (HSAN، به ویژه HSAN نوع III؛ دیس‌اتونومی فامیلیال)، و نوروپاتی‌های التهابی (فصل‌های ۴۵۹ و ۴۶۰) نیز همراه باشد. با شیوع کمتر، هیپوتانسیون ارتواستاتیک هم با نوروپاتی‌های محیطی که با کمبود ویتامین B_{12}، مواجهه با نوروتوکسین‌ها، HIV و سایر عفونت‌ها، و پورفیری همراهی دارند، مرتبط است.

بیماران مبتلا به نارسایی اتونوم و افراد مسن، به افت فشار خون توأم با صرف وعده غذایی مستعد هستند. میزان افت فشار خون با غذای سنگین، وعده غذایی سرشار از کربوهیدارت، و مصرف الکل تشدید می‌گردد. مکانیسم سنکوپ پس از صرف غذا[3] کاملاً شناخته نشده است.

هیپوتانسیون ارتواستاتیک اغلب ایاتروژنیک است. چندین گروه دارویی می توانند مقاومت محیطی را کاهش دهند (برای مثال، آنتاگونیست های گیرنده آلفا که در درمان هیپرتانسیون و هیپرتروفی پروستات به کار می روند؛ عوامل ضدفشار خون از گروه‌های مختلف؛ نیترات‌ها و سایر داروهای متسع کننده عروقی؛ ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و فنوتیازین‌ها). کاهش حجم ایاتروژنیک ناشی از دیورز و سایر علل (خونریزی، استفراغ، اسهال، یا کاهش مصرف مایعات) نیز ممکن است باعث کاهش حجم مؤثر در گردش، هیپوتانسیون ارتواستاتیک، و سنکوپ گردد.

1- Synucleinopathies
2- Multiple system atrophy
3- Postprandial syncope

درمان هیپوتانسیون ارتواستاتیک

اولین قدم حذف علل قابل برگشت- معمولاً داروهای مؤثر بر عروق (جدول ۶-۴۵۴)- است. قدم بعدی مداخلات غیردارویی است که شامل آموزش بیمار در خصوص تغییر وضعیت تدریجی از خوابیده به ایستاده، هشدار درباره اثرات هیپوتانسیو صرف وعده غذایی سنگین، دستورالعمل هایی در خصوص مانورهای فشار متقابل ایزومتریک که باعث افزایش فشار داخل عروقی می گردند (به سطور بالا مراجعه کنید)، و بالاآوردن سر تخت به منظور کاهش هیپرتانسیون در حالت خوابیده به پشت، می باشد. با افزایش مایع و نمک رژیم غذایی باید حجم داخل عروقی را افزایش داد. اگر همگی این اقدامات غیردارویی مؤثر واقع نشوند؛ درمان دارویی با استات فلودروکورتیزول و عوامل منقبض کننده عروقی از جمله میدودرین، ال- دی‌هیدروکسی‌فنیل‌سرین، و سودوافدرین باید مدنظر قرار گیرد. بعضی از بیماران مبتلا به علائم غیرقابل کنترل به درمان‌های اضافی با عوامل دارویی تکمیلی شامل پیریدوستیگمین، یوهیمبین، استات دسموپرسین (DDAVP)، و اریتروپویتین نیاز دارند (فصل ۴۵۴).

سنکوپ قلبی

سنکوپ قلبی (یا قلبی ـ عروقی) در اثر آریتمی‌ها و بیماری ساختمانی قلب ایجاد می شود. این دو ممکن است با هم رخ دهند زیرا بیماری ساختمانی قلب باعث آسیب‌پذیری آن در مقابل فعالیت الکتریکی غیرطبیعی می‌شود.

آریتمی‌ها برادی‌آریتمی‌هایی که عامل سنکوپ هستند شامل آریتمی‌های ناشی از دیس‌فونکسیون شدید گره‌سینوسی (برای مثال، وقفه سینوسی[1] یا بلوک سینوسی- دهلیزی) و بلوک دهلیزی ـ بطنی (برای مثال، موبیتز نوع II، بلوک AV درجه بالا و کامل) می‌شوند. برادی‌آریتمی‌های ناشی از دیس‌فونکسیون گره سینوسی اغلب با یک تاکی آریتمی دهلیزی همراه هستند (اختلالی که به سندرم تاکی کاردی ـ برادی کاردی مشهور است). وقفه طولانی ای که متعاقب خاتمه یافتن یک دوره تاکی کاردی دیده می شود در اغلب موارد دلیل بروز سنکوپ در بیماران مبتلا به سندرم تاکی کاردی ـ برادی کاردی است. چندین گروه از داروها نیز می‌توانند سبب بروز برادی‌آریتمی‌هایی چنان شدیدی شوند که با سنکوپ توأم گردد. سنکوپ ناشی از برادی‌کاردی یا آسیستول به نام حمله استوکس ـ آدامز[2] معروف است.

تاکی آریتمی های بطنی علت شایعی برای سنکوپ هستند. احتمال بروز سنکوپ با تاکی کاردی بطنی تا حدودی به سرعت ضربانات بطنی وابسته است و سرعت بطنی کمتر از ۲۰۰ ضربان در دقیقه به احتمال کم‌تری باعث سنکوپ می‌شود. در طی تاکی کاردی بطنی به دلیل انقباض غیرمؤثر بطن ها، کاهش پرشدگی دیاستول ناشی از کوتاه‌شدن مدت پرشدگی بطن‌ها، از دست‌رفتن فعالیت همزمان دهلیزی ـ بطنی[3]، و وجود ایسکمی میوکارد به طور همزمان، فونکسیون همودینامیک قلب مختل می‌گردد.

تعدادی از اختلالات همراه با ناپایداری الکتروفیزیولوژیک قلبی و آریتمی‌زایی[4] از موتاسیون‌هایی در ژن‌های زیر واحدهای کانال‌های یونی ناشی می‌شوند. از جمله این اختلالات می‌توان سندرم QT طولانی، سندرم بروگادا، و تاکی‌کاردی بطنی چندشکلی ناشی از کاته کول آمین[5] را نام برد. سندرم QT طولانی یک اختلال از نظر ژنتیکی هتروژن است که با رپولاریزاسیون قلبی طول کشیده و استعداد به آریتمی های بطنی همراه می باشد. سنکوپ و مرگ ناگهانی در بیماران با سندرم QT طولانی به دلیل یک نوع منحصر به فرد از تاکی‌کاردی بطنی چند شکلی موسوم به *torsades des pointes* اتفاق می‌افتد که وخیم‌تر شده و نهایتاً به فیبریلاسیون بطنی تبدیل می‌گردد. سندرم QT طولانی با ژن‌های کدکننده زیر واحد α کانال K+، زیر واحد β کانال K+، کانال Na+ وابسته به ولتاژ، و یک پروتئین داربستی، آنکرین B (ANK2) مرتبط است. سندرم بروگادا با فیبریلاسیون بطنی ایدیوپاتیک همراه با اختلالات الکتروکاردیوگرام (ECG) مربوط به بطن راست و بدون وجود بیماری ساختمانی قلب، مشخص می‌شود.

1- Sinus arrest

2- Stokes-Adams attack
3- Atrioventricular synchrony
4- Arrhythmogenesis
5- Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

این اختلال نیز از نظر ژنتیکی هتروژن می باشد با این وجود در اکثر موارد با موتاسیون‌هایی در زیر واحد α کانال Na+ (SCN5A) مرتبط است. تاکی کاردی چند شکلی ناشی از کاته‌کول‌آمین اختلالی ارثی و هتروژن از نظر ژنتیکی است که با آریتمی های بطنی القاءشونده توسط ورزش یا استرس، سنکوپ یا مرگ ناگهانی همراه است. طولانی‌شدن اکتسابی فاصله QT به طور شایعی ناشی از علل دارویی است که ممکن است باعث آریتمی‌های بطنی و سنکوپ نیز شوند. **این اختلالات با جزئیات بیشتر در فصل ۲۷۷ بحث می‌شوند.**

بیماری ساختمانی قلب بیماری ساختمانی قلب (برای مثال، بیماری دریچه‌ای، ایسکمی میوکارد، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک و سایر کاردیومیوپاتی‌ها، توده‌های قلبی از جمله میکزوم دهلیزی، و افیوژن پری کاردی) با مختل‌نمودن برون‌ده قلبی می‌توانند به سنکوپ منجر شوند. بیماری ساختمانی همچنین ممکن است با سایر مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک ایجادکننده سنکوپ همکاری کند. برای مثال، بیماری ساختمانی قلب می‌تواند فرد را مستعد آریتمی نماید؛ درمان تهاجمی نارسایی قلبی با استفاده از داروهای دیورتیک و/ یا متسع‌کننده‌های عروقی می‌تواند به هیپوتانسیون ارتواستاتیک منجر شود؛ و در افراد مبتلا به اختلالات ساختمانی قلب نظیر تنگی آئورت و کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک احتمالاً بر اثر افزایش یافتن انقباض بطنی ممکن است اتساع عروقی نامتناسب به صورت رفلکسی اتفاق بیافتد.

درمان سنکوپ قلبی

درمان بیماری قلبی به اختلالات زمینه‌ای همراه بستگی دارد. درمان های موجود برای آریتمی ها شامل نصب پیس‌میکر در بیماری گره‌سینوسی و بلوک AV، سوزاندن راه‌های آریتمی‌زا "ablation"، و داروهای ضدآریتمی می‌شوند. به علاوه، برای درمان تاکی‌آریتمی‌های دهلیزی و بطنی می‌توان از نصب دفیبریلاتورهای کاردیوورتور (ICD) استفاده نمود. این اختلالات به بهترین نحوی توسط افراد متخصص در این زمینه درمان می‌شوند.

برخورد با بیمار: مبتلا به سنکوپ

تشخیص افتراقی

هنگامی که خصوصیات بارز سنکوپ وجود داشته باشد تشخیص آن ساده است ولی اختلالات متعددی با عدم هوشیاری گذاری واقعی یا کاذب همراه هستند که می‌توانند پزشک را در تشخیص سردرگم نمایند.

تشنج های جنرالیزه و پارشیل ممکن است با سنکوپ اشتباه شوند ولی چندین خصوصیت افتراق‌دهنده وجود دارد. در حالی که حرکات تونیک- کلونیک شاه علامت تشنج جنرالیزه هستند، حرکات میوکلونیک و سایر حرکات ممکن است تا ۹۰٪ دوره‌های سنکوپ دیده شوند. حرکات سریع و پرشی[1] میوکلونیک همراه با سنکوپ می‌توانند چند کانونی یا جنرالیزه باشند. این حرکات معمولاً بدون ریتم و کوتاه مدت (کم تر از ۳۰ ثانیه) هستند. ممکن است بیمار به طور خفیفی به حالت فلکسور یا اکستانسور باقی بماند. تشنج های پارشیل یا پارشیل ـ کمپلکس که به طور ثانویه جنرالیزه می شوند معمولا متعاقب یک پیش درآمد[2] ، به طور شایع احساس یک بوی بد؛ اضطراب؛ هراس؛ احساس ناراحتی در شکم یا سایر احساسات احشایی اتفاق می افتند. این پدیده را باید از خصوصیات اخطاردهنده سنکوپ افتراق داد.

تظاهرات اتونوم تشنج‌ها (صرع اتونومیک) می‌تواند چالش تشخیصی مشکل تری باشد. تشنج‌های اتونومیک دارای خصوصیات قلبی ـ عروقی، گوارشی، ریوی، ادراری تناسلی، مردمک چشمی، و پوستی هستند که مشابه تظاهرات اخطاردهنده سنکوپ می باشند. به علاوه، تظاهرات قلبی- عروقی صرع اتونوم شامل تاکی‌کاردی‌ها و برادی‌کاردی‌هایی می‌شود که از نظر بالینی حائز اهمیت بوده و ممکن است شدت آنها به قدر کافی باشد تا باعث بروز از دست رفتن هوشیاری شوند. حضور پیش‌درآمدهای غیراتونومی همراه می‌تواند به تشخیص این حملات از سنکوپ کمک نماید.

از دست رفتن هوشیاری مرتبط با صرع معمولا بیش از

1- Jerks
2- Aura

۵ دقیقه به طول می انجامد و با خواب آلودگی طولانی مدت[1] و دیس‌اوریئتاسیون پس از تشنج همراه است در صورتی که پس از یک حادثه سنکوپی بیمار تقریباً بلافاصله اوریئتاسیون پیدا می کند. دردهای عضلانی می‌توانند پس از سنکوپ و تشنج، هر دو، اتفاق بیافتد ولی این حالت متعاقب تشنج بیشتر طول می کشد و شدیدتر است. تشنج، برخلاف سنکوپ، به ندرت توسط هیجانات احساسی یا درد برانگیخته می‌شود. بی اختیاری ادراری می تواند با تشنج و سنکوپ، هر دو، رخ دهد؛ اگرچه بی‌اختیاری مدفوع در سنکوپ خیلی نادر است.

هیپوگلیسمی می‌تواند باعث از دست رفتن گذرای هوشیاری شود به ویژه در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ یا نوع ۲ که تحت درمان انسولین قرار دارند. تظاهرات بالینی مربوط به هیپوگلیسمی قریب الوقوع یا واقعی شامل ترمور، طپش قلب، اضطراب، تعریق، گرسنگی، و پارستزی می شود. این علائم به دلیل فعال شدن اعصاب اتونوم است تا با افت قند خون مقابله نمایند. گرسنگی به خصوص، یک علامت اخطاردهنده تیپیک در سنکوپ محسوب نمی‌شود. هیپوگلیسمی، فونکسیون عصبی را نیز مختل نموده و منجر به خستگی، ضعف، سرگیجه، و علائم ادراکی و رفتاری می‌شود. مشکلات تشخیصی ممکن است در افرادی رخ دهد که تحت کنترل شدید قند خون بوده و هیپوگلیسمی مکرر در آن‌ها باعث اختلال در پاسخ متقابل تنظیمی[2] شده که منجر به از دست رفتن علائم مشخصه هشداردهنده که شاه علامت هیپوگلیسمی است، می‌شود.

بیماران مبتلا به کاتاپلکسی[3] حالتی از فقدان تون عضلانی کامل یا نسبی را تجربه می کنند که توسط هیجانات قوی، معمولا خشم یا خنده، برانگیخته می شود. برخلاف سنکوپ، در سرتاسر حمله که معمولا مابین ۳۰ ثانیه تا ۲ دقیقه طول می کشد، هوشیاری بیمار حفظ می شود و هیچ گونه علائم اخطاردهنده وجود ندارد. کاتاپلکسی در ۶۰ تا ۷۵ درصد بیماران دچار نارکولپسی اتفاق می‌افتد.

مصاحبه بالینی و پرس وجو از شاهدان عینی معمولاً به افتراق سنکوپ از افتادن به علت دیس فوکنسیون وستیبولار، بیماری مخچه، دیس‌فونکسیون سیستم اکستراپیرامیدال، و سایر اختلالات راه‌رفتن[4] می‌انجامد. اگر افتادن توأم با ترومای سر، یک سندرم postconcussive، فراموشی برای حوادث منجر به سانحه، و/ یا وجود کاهش سطح هوشیاری باشد می‌تواند در مشکل‌شدن تشخیص نقش ایفاء کند.

کاهش سطح هوشیاری صوری می تواند یکی از علائم اختلالات روان پزشکی از جمله اضطراب جنرالیزه، اختلالات پانیک، افسردگی ماژور، و اختلالات سوماتیزاسیون[5] باشد. این تشخیص‌ها را باید در افرادی که بدون علائم مقدماتی[6] دچار غش مکرر می‌گردند، مدنظر قرار داد. این گونه بیماران علی‌رغم زمین‌خوردن‌های مکرر به ندرت دچار آسیب می‌شوند و در طی این دوره‌ها هیچ‌گونه تغییرات همودینامیک مهم از نظر بالینی وجود ندارد. برعکس، کاهش سطح هوشیاری گذرا ناشی از سنکوپ وازوواگال با ترس، استرس، اضطراب و دیسترس هیجانی تشدید شده و با هیپوتانسیون، برادی‌کاردی، یا هر دو آن‌ها همراه است.

ارزیابی اولیه

اهداف ارزیابی اولیه عبارت‌اند از تعیین این که کاهش سطح هوشیاری گذرا ناشی از سنکوپ است یا خیر؛ شناخت علت بیماری؛ و ارزیابی خطر حملات آینده و ایجاد صدمات شدید **(جدول ۱-۲۷)**. ارزیابی اولیه باید شامل یک شرح حال دقیق، پرس‌وجوی کامل از شاهدان ماجرا، و معاینه کامل فیزیکی و نورولوژیک باشد. فشارخون و تعداد ضربانات قلبی باید در حالت خوابیده به پشت و پس از ۳ دقیقه از ایستادن اندازه گیری شود تا معین گردد که هیپوتانسیون ارتواستاتیک وجود دارد یا خیر. درصورتی‌که شک به سنکوپ ناشی از آریتمی یا بیماری زمینه‌ای قلبی وجود دارد، یک ECG باید گرفته شود. یافته‌های غیرطبیعی مربوطه در ECG شامل برادی‌آریتمی‌ها یا تاکی‌آریتمی‌ها، بلوک AV، ایسکمی، انفارکتوس قدیمی میوکارد، سندرم QT طولانی، و بلوک شاخه‌ای از دسته هیس، می‌شوند. این ارزیابی اولیه منجر به تشخیص علت سنکوپ در حدود ۵۰٪ از بیماران شده، و همچنین اجازه تقسیم‌بندی بیماران در معرض خطر برای مرگ ومیر قلبی را می‌دهد.

1- Postictal drowsiness
2- Counterregulatory response
3- Cataplexy
4- Gait disorders
5- Somatization disorder
6- Prodromal symptoms

آزمون‌های آزمایشگاهی تست‌های خونی پایه به ندرت در تشخیص علت سنکوپ مفید هستند. زمانی که اختلالات اختصاصی؛ برای مثال، انفارکتوس میوکارد، آنمی، و نارسایی اتونوم ثانویه مورد ظن باشند؛ تست خونی باید انجام شوند (جدول ۲-۲۷).

آزمون‌های تشخیصی سیستم عصبی اتونوم (فصل ٤٥٤)
آزمون‌های سیستم اتونوم شامل "tilt table test" در مراکز تخصصی قابل انجام هستند. این آزمون‌ها جهت مشخص‌نمودن شواهد عینی نارسایی اتونوم و نیز نشان دادن استعداد فرد به سنکوپ با واسطه عصبی مفید می‌باشند. آزمون‌های اتونوم شامل ارزیابی عملکرد سیستم اتونوم پاراسمپاتیک (برای مثال، تغییرات ضربان قلب با تنفس عمیق و مانور والسالوا)، عملکرد کولینرژیک سمپاتیک (برای مثال، پاسخ تنظیمی درجه حرارت بدن از طریق تعریق و آزمون کمی رفلکس آکسونی محرک غدد عرق) و عملکرد آدرنرژیک سمپاتیک (برای مثال، پاسخ فشار خون به مانور والسالوا و انجام tilt table test با اندازه‌گیری فشار خون با هر ضربان قلب)، می‌گردند. اختلالات همودینامیکی که در tilt table test دیده می‌شوند (شکل‌های ۳-۲۷ و ٤-۲۷) می‌توانند در افتراق هیپوتانسیون ارتواستاتیک ناشی از نارسایی اتونوم از پاسخ هیپوتانسیو توأم با برادی‌کاردی به علت سنکوپ با واسطه عصبی، کمک کننده باشند. به همین ترتیب، tilt table test ممکن است به تشخیص بیماران مبتلا به سنکوپ ناشی از هیپوتانسیون ارتواستاتیک تأخیری "delayed" یا فوری "immediate"، کمک نماید.

در بیماران مبتلا به علائم مربوط به سنکوپ سینوس کاروتید و نیز در بیماران بالای ۵۰ سال با سنکوپ راجعه بدون اتیولوژی مشخص، باید انجام ماساژ سینوس کاروتید را مدنظر داشت. این تست را باید تنها در تحت مانیتورینگ دائم ECG و فشار خون انجام داده و در بیمارانی که برونی، پلاک، یا تنگی کاروتید دارند باید از انجام آن احتراز نمود.

ارزیابی قلبی مانیتورینگ ECG در بیمارانی اندیکاسیون دارد که قبل از آزمون احتمال زیادی وجود داشته باشد که آریتمی عامل ایجادکننده سنکوپ باشد. چنانچه احتمال یک آریتمی تهدیدکننده حیات بالا باشد؛ برای مثال، بیماران مبتلا به بیماری شدید ساختمانی یا شریان کرونر، تاکی کاردی بطنی غیردائم[1]، بلوک قلبی trifascicular، فاصله QT طولانی، الگوی ECG سندرم بروگادا، یا سابقه فامیلی مرگ ناگهانی قلبی، بیماران باید در بیمارستان تحت مانیتورینگ قرار گیرند (جدول ۱-۲۷). هولترمانیتورینگ سرپایی برای بیمارانی توصیه می‌شود که دوره‌های مکرر سنکوپ (یک بار یا بیش از یک‌بار در هفته) را تجربه کرده‌اند، در حالی که دستگاه‌های Loop recorder، که به طور دائم ریتم قلبی را ضبط و پاک می‌کنند، برای بیماران مشکوک به آریتمی‌هایی اندیکاسیون دارند که احتمال خطر مرگ ناگهانی قلبی در آنها کم باشد. دستگاه‌های Loop recorder ممکن است بر روی بدن فرد نصب شوند (برای ارزیابی دوره‌هایی توصیه می‌شوند که با فراوانی بیش از یک‌بار در ماه اتفاق می‌افتند) یا در بدن فرد کاشته می‌شوند (اگر سنکوپ با شیوع کمتری اتفاق می‌افتد).

در بیمارانی که یک سابقه بیماری قلبی دارند یا آن‌هایی که در معاینه فیزیکی یا ECG اختلال نشان داده اند، باید اکوکاردیوگرافی انجام شود. تشخیص‌های اکوکاردیوگرافیکی که می‌توانند مسئول ایجاد سنکوپ باشند عبارت‌اند از: تنگی آئورت، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، تومورهای قلبی، دیسکسیون آئورت، و تامپوناد پریکارد. اکوکاردیوگرافی همچنین با مشخص نمودن کسر تخلیه بطن چپ[2] می‌تواند در طبقه‌بندی خطر[3] نقش ایفا نماید.

در بیمارانی که تجربه سنکوپ در حین ورزش یا به فاصله کوتاهی پس از آن را دارند باید تست ورزش تردمیل با مانیتورینگ همزمان ECG و فشار خون انجام شود. تست تردمیل می‌تواند در تشخیص آریتمی‌های القا شده طی فعالیت بدنی (برای مثال، بلوک AV وابسته به تاکی کاردی) و مواردی که در اثر اتساع عروق اغراق‌آمیز القاشده طی ورزش، کمک‌کننده باشد.

مطالعات الکتروفیزیولوژیک (EPS) در بیماران مبتلا به بیماری قلبی ساختمانی و در اختلالات ECG در افرادی که اقدامات غیرتهاجمی منجر به تشخیص نشده، اندیکاسیون پیدا می‌کنند. این مطالعات حساسیت و ویژگی پایینی دارند و

1- Nonsustained ventricular tachycardia
2- Left ventricular ejection fraction
3- Risk stratification

باید تنها زمانی در نظر گرفته شوند که احتمال بیماری پیش از آزمون بالا باشد. در حال حاضر، این تست جهت ارزیابی بیماران مبتلا به سنکوپ ندرتاً به کار گرفته می‌شود.

ارزیابی روان پزشکی در بیماران مبتلا به دوره‌های سنکوپ راجعه و غیرقابل توجیه، غربالگری از نظر روان‌پزشکی می‌تواند مناسبت داشته باشد. آزمون tilt table test که نشان‌دهنده علائم در عدم حضور تغییرات همودینامیک باشد، می‌تواند در بازسازی سنکوپ در بیماران مشکوک به سنکوپ سایکوژنیک کمک‌کننده باشد.

۲۸ گیجی و سرگیجه

Mark F. Walker, Robert B. Daroff

گیجی نوعی علامت فاقد دقت توصیفی است که برای توصیف انواع گوناگونی از حس‌ها به‌کار می‌رود که شامل سرگیجه، سبکی سر، غش، و عدم تعادل می‌شوند. هنگامی که از گیجی برای توصیف حس چرخش یا حرکت دیگری استفاده می‌شود، سرگیجه نامیده می‌شود. سرگیجه می‌تواند فیزیولوژیک بوده (که در این صورت در حین چرخش پیوستهٔ سر یا پس از آن رخ می‌دهد) و یا آنکه پاتولوژیک (به‌دلیل اختلال در عملکرد دهلیزی) باشد. عبارت سبکی سر به‌طور رایج به حس پیش از سنکوپ اطلاق می‌شود که ناشی از کاهش خونرسانی به مغز است، ولی می‌تواند بر عدم تعادل نیز اطلاق شود. چالش فراروی ما برای تشخیص، آن است که بیماران اغلب با مشکلاتی در زمینهٔ افتراق این علایم گوناگون از یکدیگر مواجه هستند، و واژه‌هایی که آنان برمی‌گزینند، نمی‌توانند به‌گونه‌ای قابل اعتماد، علت زمینه‌ای را بیان کنند.

گیجی دارای چند علت بالقوه است. اختلالات عروقی به‌دلیل ایجاد دیس‌ریتمی قلبی، هیپوتانسیون وضعیتی، اثرات دارویی، یا علل دیگر، سبب ایجاد گیجی پیش از سنکوپ می‌شوند. طول مدت این حس پیش از سنکوپ، متغیر است؛ به‌طوری که ممکن است شدت آن تا هنگام از دست رفتن هشیاری افزایش یابد، یا آنکه ممکن است در صورت اصلاح شدن ایسکمی مغزی، پیش از مختل شدن سطح هشیاری برطرف شود. در هنگام ارزیابی بیماران دچار حملات کوتاهی از گیجی یا سرگیجه که در وضعیت قائم رخ می‌دهند، باید همواره غش و سنکوپ که به تفصیل در **فصل ۲۷** شرح داده شده‌اند را نیز مدّ نظر داشته باشیم.

علل دهلیزی گیجی (سرگیجه یا عدم تعادل) می‌توانند از ضایعات محیطی (که بر لابیرنت‌ها یا اعصاب دهلیزی تأثیر می‌گذارند) و یا از درگیری مسیرهای دهلیزی مرکزی ناشی شوند. این علل می‌توانند ماهیت حمله‌ای داشته و یا به دلیل نوعی اختلال دهلیزی ثابت یک‌طرفه یا دوطرفه رخ دهند. ضایعات یک‌طرفهٔ حاد سبب ایجاد سرگیجهٔ ناشی از نوعی عدم تعادل ناگهانی در درون‌دادهای دهلیزی از دو لابیرنت چپ و راست می‌شوند. ضایعات دوطرفه سبب ایجاد عدم تعادل و ناپایداری بینایی (*اوسیلوپسیا*) در هنگام حرکت سر می‌شوند. از سایر علل گیجی می‌توان به عدم تعادل غیر دهلیزی و اختلالات راه‌رفتن (مانند از بین رفتن حس عمقی در اثر نوروپاتی حسی، پارکینسونیسم) و اضطراب اشاره کرد.

در هنگام ارزیابی بیماران دچار گیجی، باید پرسش‌های زیر را مد نظر قرار داد: (۱) آیا گیجی خطرناک است (مانند آریتمی، حملهٔ ایسکمیک گذرا/ سکتهٔ مغزی)؟ (۲) آیا منشأ دهلیزی دارد؟ (۳) چنانچه منشأ دهلیزی دارد، آیا محیطی است یا مرکزی؟ گرفتن شرح حال دقیق و انجام معاینهٔ بالینی در اغلب موارد اطلاعات کافی جهت پاسخ دادن به این پرسش‌ها را فراهم آورده، و مشخص می‌سازد که آیا انجام بررسی‌های بیشتر یا ارجاع به متخصص ضروری است یا خیر.

برخورد با بیمار: گیجی

شرح حال

در هنگام مراجعهٔ بیمار مبتلا به گیجی، نخستین گام عبارت است از مشخص ساختن دقیق‌تر ماهیت علامت مورد نظر. در اختلالات دهلیزی، علایم جسمانی به این موضوع بستگی دارند که اولاً ضایعهٔ مربوطه یک‌طرفه یا دوطرفه

است، و ثانیاً این ضایعه حاد است یا مزمن و پیش‌رونده. سرگیجه (که عبارت است از خطای حسی حرکت خویشتن یا محیط) بیانگر عدم تقارن درون‌دادهای واصله از دو لابیرنت یا عدم تقارن مسیرهای مرکزی آنها بوده، و معمولاً نیز حاد است. کاهش عملکرد دوطرفه و متقارن دهلیزها، سبب ایجاد عدم تعادل شده، ولی سبب ایجاد سرگیجه نمی‌شود. از آنجایی‌که بیماران توصیف‌های مبهمی را از علایم خود ارائه می‌دهند، تشخیصی که صرفاً بر مشخصات علایم بیمار مبتنی باشد، معمولاً غیر قابل‌اعتماد است. شرح حال باید دقیقاً بر ویژگی‌های دیگر متمرکز باشد، از جمله آنکه آیا این نخستین حمله است یا خیر؛ طول مدت این حمله و هر نوع حملهٔ قبلی چقدر است؛ عوامل برانگیزاننده کدام‌اند؛ و چه علایمی همراه با آن وجود دارند.

گیجی را می‌توان به حملاتی تقسیم‌بندی کرد که چند ثانیه، چند دقیقه، چند ساعت، یا چند روز به‌طول می‌انجامند. از علل شایع گیجی کوتاه‌مدت (به‌مدت چند ثانیه) می‌توان به سرگیجهٔ وضعیتی حمله‌ای خوش‌خیم (BPPV) و هیپوتانسیون وضعیتی اشاره کرد که هر دو معمولاً در اثر بروز تغییراتی در وضعیت سر و بدن ایجاد می‌شوند. حملات میگرن دهلیزی و بیماری مه‌نیر اغلب تا چند ساعت به‌طول می‌انجامند. در مواردی که این حملات، طول مدت متوسطی (در حد چند دقیقه) دارند، باید حملات ایسکمیک گذرای گردش خون خلفی را مد نظر داشت، هرچند که وجود میگرن و چند علت دیگر نیز محتمل است.

علایمی که با سرگیجه همراه هستند، می‌توانند در افتراق ضایعات دهلیزی محیطی از علل مرکزی مفید باشند. کاهش شنوایی یک‌طرفه و سایر علایم اورایی (پُری، احساس فشار، درد گوش) معمولاً به نوعی علت محیطی اشاره دارند. از آنجایی‌که مسیرهای شنوایی به‌سرعت و پس از ورود به ساقهٔ مغزی، حالت دوطرفه پیدا می‌کنند، بعید است که ضایعات مرکزی سبب ایجاد کاهش شنوایی یک‌طرفه شوند، مگر آنکه ضایعهٔ مربوطه، در نزدیکی محل ورود ریشهٔ عصب شنوایی واقع باشد. علایمی مانند دوبینی، گزگز، و آتاکسی اندام، بیانگر وجود ضایعه‌ای در ساقهٔ مغزی یا مخچه هستند.

معاینهٔ بالینی

از آنجایی‌که گیجی و عدم تعادل می‌توانند تظاهری از انواع گوناگونی از اختلالات نورولوژیک باشند، معاینهٔ نورولوژیک از اهمیت خاصی در ارزیابی این بیماران برخوردار است. در این میان، لازم است تمرکز خاصی بر ارزیابی حرکات چشم، عملکرد دهلیزی، و شنوایی صورت گیرد. محدودهٔ حرکات چشم و اینکه آیا در هر دو چشم مساوی هستند یا خیر، باید مد نظر قرار گیرند. اختلالات محیطی حرکات چشم (مانند نوروپاتی‌های جمجمه‌ای، ضعف عضلات چشم)، معمولاً ناهم‌گون هستند، یعنی در دو چشم با یکدیگر تفاوت دارند. پزشک باید قدرت تعقیب (توانایی دنبال کردن هدفی که به‌آرامی حرکت می‌کند) و ساکادها (توانایی نگاه کردن متوالی و دقیق به دو هدف) را بررسی کند. ضعیف بودن قدرت تعقیب یا نادرست بودن (دیس‌متری) ساکادها معمولاً بیانگر وجود نوعی پاتولوژی مرکزی است که اغلب مخچه را دربرمی‌گیرد. در نهایت، پزشک باید به‌دنبال نیستاگموس خودبه‌خود باشد، یعنی حرکت غیر ارادی چشم‌ها به یک سو و بازگشت آنها. نیستاگموس اغلب از نوع ناگهانی است، که در آن، حرکت آهسته (مرحلهٔ آهسته) در یک جهت، به‌صورت متناوب با حرکت ساکادیک سریع (مرحلهٔ سریع) در جهت مخالف دیده می‌شود که سبب می‌شود موقعیت چشم‌ها در دو کرهٔ چشم به‌حالت اولیه بازگردد. به‌استثنای وستیبولوپاتی حاد (مانند نوریت دهلیزی)، اگر نیستاگموس وضعیت اولیه به‌سهولت در روشنایی دیده شود، احتمالاً ناشی از نوعی علت مرکزی خواهد بود. دو شکل از نیستاگموس که وجه مشخصهٔ ضایعات مسیرهای مخچه‌ای هستند، عبارت‌اند از نیستاگموس عمودی همراه با مراحل سریع رو به پایین (نیستاگموس با ضربان رو به پایین) و نیستاگموس افقی که جهت آن بسته به جهت نگاه، تغییر می‌کند (نیستاگموس برانگیخته شده توسط نگاه). در نقطهٔ مقابل، ضایعات محیطی معمولاً سبب ایجاد نیستاگموس افقی در یک جهت می‌شوند. استفاده از عینک فرنزل (عینک‌هایی که خودبخود نور ساطع کرده و دارای عدسی‌هایی محدب هستند که دید بیمار را تار کرده ولی اجازه می‌دهند تا فرد معاینه‌کننده، چشمان بیمار را با بزرگنمایی بسیار بالا مشاهده کند) می‌تواند به تشخیص نیستاگموس دهلیزی محیطی کمک کند، زیرا این عینک، توانایی بیمار

برای استفاده از تثبیت بینایی جهت سرکوب نیستاگموس را کاهش می‌دهند. در **جدول ۱-۲۸**، فهرستی از یافته‌های کلیدی ارائه شده‌اند که به افتراق علل محیطی سرگیجه از علل مرکزی آن کمک می‌کنند.

مفیدترین آزمون عملکرد دهلیزی محیطی که در کنار بستر بیمار انجام می‌شود، آزمون تکانهٔ سر است که در آن، بازتاب دهلیزی- چشمی (VOR) با انجام چرخش‌های سریع سر با دامنهٔ اندک (حدود ۲۰ درجه) ارزیابی می‌شود. سر بیمار در حالی که وی چشمان خود را بر روی یک هدف تثبیت می‌کند، به سمت چپ یا راست چرخانده می‌شود. اگر VOR مختل باشد، متعاقب این چرخش، نوعی ساکاد جبرانی در جهت مخالف دیده می‌شود (برای مثال، پس از چرخش سر به‌سمت راست، ساکاد به سمت چپ دیده می‌شود). آزمون تکانهٔ سر می‌تواند هم کاهش عملکرد دهلیزی یک‌طرفه (ساکادهای جبرانی پس از چرخش به‌سوی سمت ضعیف دیده می‌شوند) و هم کاهش عملکرد **دهلیزی دوطرفه** (ساکادهای جبرانی پس از چرخش در هر دو جهت دیده می‌شوند) را شناسایی کند.

تمامی بیماران دچار گیجی حمله‌ای، به‌ویژه اگر تغییر وضعیت سبب برانگیختن آن شود، باید با استفاده از مانور دیکس- هال‌پایک مورد آزمایش قرار گیرند. بیمار در ابتدا در وضعیت نشسته قرار می‌گیرد، به‌طوری که سر او ۴۵ درجه چرخیده باشد؛ سپس فرد معاینه‌کننده در حالی که پشت سر بیمار را نگه می‌دارد، وی را به‌حالت خوابیده به‌پشت درمی‌آورد، به‌طوری که ضمن آنکه چشمان بیمار را مشاهده می‌کند، سر وی را حدود ۲۰ درجه به سمت عقب خم می‌کند. در صورت مشاهده شدن نیستاگموس چرخشی گذرا با ضربان به‌سمت بالا، می‌توان تشخیص BPPV مجرای خلفی را با اطمینان خاطر مطرح کرد. در صورت عدم مشاهدهٔ هیچ‌گونه نیستاگموس تا مدت ۱۵ الی ۲۰ ثانیه، بیمار دوباره به وضعیت نشسته درآورده می‌شود، و همین اقدام با چرخاندن سر به سمت مقابل تکرار می‌شود. در اینجا نیز استفاده از عینک فرنزل می‌تواند سبب افزایش حساسیت این آزمون شود.

حدت بینایی پویا، نوعی آزمون عملکردی است که می‌تواند در ارزیابی عملکرد دهلیزی مفید واقع شود. حدت بینایی در هنگام ثابت بودن سر بیمار و در هنگامی که سر بیمار توسط فرد معاینه‌کننده متناوباً چرخانده می‌شود (با فرکانس حدود ۱ تا ۲ هرتز) اندازه‌گیری می‌شود. کاهش حدت بینایی در حین حرکت سر به‌میزان بیش از یک سطر در کارت سنجش دید نزدیک یا تابلوی اسنل، غیر طبیعی بوده و بیانگر اختلال در عملکرد دهلیز است.

جدول ۱-۲۸ ویژگی‌های سرگیجهٔ محیطی و مرکزی

- نیستاگموس ناشی از ضایعهٔ حاد محیطی، در یک جهت بوده، مراحل سریع آن به‌صورت ضربانی از گوش مبتلا به ضایعه دور می‌شوند. نیستاگموسی که جهت آن به تبعیت از جهت نگاه تغییر می‌کند، ناشی از نوعی ضایعهٔ مرکزی است.
- نیستاگموس عمودی- پیچشی مختلط گذرا، در BPPV رخ می‌دهد، ولی نیستاگموس عمودی خالص یا نیستاگموس پیچشی خالص، یک نشانهٔ مرکزی است.
- نیستاگموس ناشی از ضایعهٔ محیطی، ممکن است به‌دنبال تثبیت بینایی مهار شود، درحالی‌که نیستاگموس مرکزی سرکوب نمی‌شود.
- عدم وجود نشانهٔ تکانهٔ سر در بیمار دچار سرگیجهٔ حاد طول‌کشیده، باید وجود نوعی علت مرکزی را مطرح سازد.
- کاهش شنوایی یک‌طرفه بیانگر سرگیجهٔ محیطی است. یافته‌هایی مانند دوبینی، دیس‌آرتری، و آتاکسی اندام، از وجود نوعی اختلال مرکزی حکایت دارند.

انجام آزمون‌های کمکی

انتخاب آزمون‌های کمکی باید بر اساس یافته‌های به‌دست آمده از شرح حال و معاینهٔ بالینی صورت گیرد. هر گاه به اختلال دهلیزی مشکوک باشیم، باید شنوایی‌سنجی انجام شود. کاهش شنوایی حسی- عصبی یک‌طرفه از وجود نوعی اختلال محیطی (شوانوم دهلیزی) حمایت می‌کند. کاهش شنوایی که عمدتاً فرکانس‌های پایین را درگیر می‌سازد، وجه مشخصهٔ بیماری مه‌نیر است. الکترونیستاگموگرافی یا ویدئونیستاگموگرافی شامل ثبت نیستاگموس خودبه‌خودی (چنانچه وجود داشته باشد) و اندازه‌گیری نیستاگموس وضعیتی است. در آزمون کالُریک، پاسخ دو مجرای نیم‌دایرهٔ

افقی ارزیابی می‌شود. این مجموعه آزمون‌ها اغلب شامل ثبت ساکادها و قدرت تعقیب بوده، به‌منظور ارزیابی عملکرد حرکتی چشمی مرکزی انجام می‌شوند. در صورت شک به اختلال دهلیزی مرکزی، تصویربرداری عصبی مهم خواهد بود. به‌علاوه، بیماران دچار کاهش عملکرد دهلیزی یا کاهش شنوایی یک‌طرفهٔ توجیه‌نشده، باید جهت رد شوانوم، تحت بررسی MRI مجاری شنوایی داخلی (شامل تزریق گادولینیوم) قرار گیرند.

تشخیص افتراقی و درمان

درمان علایم دهلیزی باید بر اساس تشخیص زمینه‌ای صورت گیرد. درمان صرف گیجی با استفاده از داروهای سرکوب‌گر دهلیزی، مفید نبوده و ممکن است سبب تشدید علایم و طولانی شدن دورهٔ بهبود شود. رویکردهای تشخیصی و درمانی اختصاصی مربوط به شایع‌ترین اختلالات دهلیزی، در ادامه شرح داده خواهند شد.

سرگیجهٔ حاد طول‌کشیده (نوریت دهلیزی)

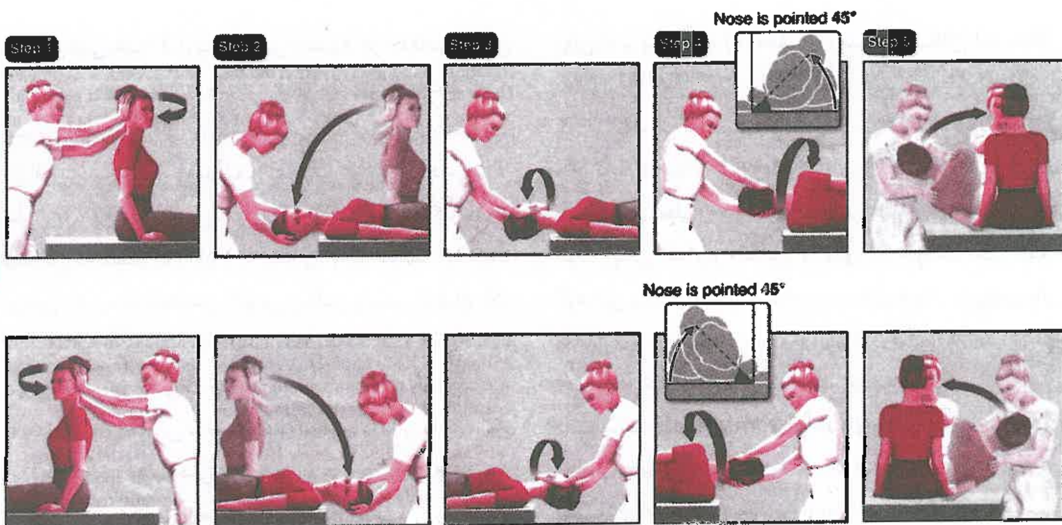
ضایعهٔ دهلیزی حاد یک‌طرفه سبب ایجاد عدم تعادل، اوسیلوپسیا (حرکت صحنهٔ دیداری)، تهوع، استفراغ، و سرگیجهٔ پایدار می‌شود. این علایم، ناشی از عدم تقارن ناگهانی درون‌دادهای واصله از دو لابیرنت یا اتصالات مرکزی آنها بوده، و شبیه به چرخش مداوم سر هستند. سرگیجهٔ مداوم برخلاف BPPV، حتی در هنگامی که سر ثابت است نیز همچنان ادامه می‌یابد.

هنگامی که بیماری با نوعی سندرم حاد دهلیزی مراجعه می‌کند، مهم‌ترین پرسش این است که آیا ضایعهٔ مربوطه مرکزی است (مانند خونریزی یا انفارکتوس ساقهٔ مغزی یا مخچه)- که می‌تواند حیات فرد را تهدید کند- یا آنکه محیطی است و لابیرنت یا عصب دهلیزی را درگیر ساخته است (نوریت دهلیزی). در این میان، باید به هر نوع علامت یا نشانه‌ای که به اختلال عملکرد مرکزی اشاره می‌کنند (دوبینی، ضعف یا گزگز، دیس‌آرتری) توجه کرد (جدول ۱-۲۸). اگر نتیجهٔ آزمون تکانهٔ سر، طبیعی باشد، بعید است ضایعهٔ دهلیزی حاد محیطی وجود داشته باشد. وجود ضایعهٔ مرکزی را همواره نمی‌توان فقط بر اساس علایم و نتایج معاینه، با قطعیت رد کرد؛ بنابراین، بیماران مسن‌تر دارای عوامل خطرساز عروقی که با نوعی سندرم حاد دهلیزی مراجعه می‌کنند، حتی هنگامی که هیچ‌گونه یافتهٔ اختصاصی به‌نفع ضایعهٔ مرکزی وجود نداشته باشد، باید از نظر احتمال سکتهٔ مغزی بررسی شوند.

اکثر بیماران دچار نوریت دهلیزی، خودبه‌خود بهبود می‌یابند، ولی گلوکوکورتیکوئیدها چنانچه ظرف مدت ۳ روز از شروع علایم تجویز شوند، می‌توانند نتیجه را بهبود بخشند. داروهای ضد ویروسی فاقد هرگونه فایدهٔ اثبات‌شده بوده، و معمولاً تجویز نمی‌شوند، مگر آنکه شواهدی به نفع عفونت گوش با هرپس زوستر (سندرم رمزی هانت) وجود داشته باشد. داروهای سرکوب‌گر دهلیزی ممکن است بتوانند سبب کاهش علایم حاد شوند، ولی از تجویز آنها پس از چند روز نخست باید پرهیز کرد، زیرا ممکن است مانع از جبران مرکزی و بهبود بیمار شوند. در این میان باید بیماران را تشویق کرد تا در اولین فرصت ممکن، سطح فعالیت طبیعی را از سر گیرند، و نوتوانی دهلیزی هدفمند، می‌تواند سبب تسریع در بهبودی شود.

سرگیجهٔ وضعیتی حمله‌ای خوش‌خیم

سرگیجهٔ وضعیتی حمله‌ای خوش‌خیم (BPPV) از علل شایع سرگیجهٔ راجعه است. حملات مربوطه، کوتاه بوده (کمتر از ۱ دقیقه و معمولاً ۱۵ تا ۲۰ ثانیه) و همواره به‌دنبال ایجاد تغییراتی در وضعیت سر نسبت به جاذبه (مانند دراز کشیدن، غلت زدن در بستر، برخاستن از وضعیت درازکش به پشت، و عقب بُردن سر جهت نگاه به‌سمت بالا) رخ می‌دهند. این حملات در اثر اُتوکونیاهایی (بلورهای کربنات کلسیم) رخ می‌دهند که از ماکولای اوتریکول کَنده شده و به داخل یکی از مجاری نیم‌دایره (معمولاً مجرای خلفی) منتقل شده و به‌حالت آزاد شناور باقی می‌مانند. در هنگام تغییر وضعیت سر، نیروی جاذبه موجب می‌شود که اُتوکونیاها در داخل مجرای مورد نظر جابه‌جا شده، سرگیجه و نیستاگموس را سبب شوند. در BPPV مجرای نیم‌دایرهٔ خلفی، ضربان نیستاگموس حاصله به‌سمت بالا بوده و ماهیت پیچشی دارد (قطب‌های فوقانی دو چشم، به‌سمت گوش پایین‌تر که مبتلا است، ضربان دارند). با شیوعی کمتر، اُتوکونیاها وارد مجرای افقی شده و در هنگامی که بیمار به صورتی خوابیده است که یکی از دو گوش وی به سمت پایین قرار دارند، سبب ایجاد نیستاگموس افقی می‌شوند. درگیری مجرای فوقانی (که مجرای افقی نیز نامیده می‌شود) نادر است. BPPV توسط آن



شکل ۱-۲۸ **مانور اِپلی اصلاح شده** برای درمان سرگیجهٔ وضعیتی حمله‌ای خوش‌خیم در مجاری نیم‌دایرهٔ خلفی راست (تصاویر فوقانی) و چپ (تصاویر تحتانی). **مرحلهٔ ۱.** در حالی که بیمار نشسته است، سر را ۴۵ درجه به‌سمت گوش مبتلا بچرخانید. **مرحلهٔ ۲.** در حالی‌که سر بیمار را به‌حالت چرخیده نگه می‌دارید، بیمار را به‌پایین آورده و به‌وضعیتی درآورید که سر او آویزان باشد، و به‌مدت حداقل ۳۰ ثانیه یا تا هنگامی که نیستاگموس ناپدید شود، نگه دارید. **مرحلهٔ ۳.** بدون بلند کردن سر، آن را ۹۰ درجه به‌سمت مقابل بچرخانید. سر را در همین وضعیت به‌مدت ۳۰ ثانیهٔ دیگر نگه دارید. **مرحلهٔ ۴.** در حین چرخاندن سر به‌میزان ۹۰ درجهٔ دیگر، بیمار را به پهلو بخوابانید، به‌نحوی که بینی در زاویهٔ ۴۵ درجه به‌طرف پایین قرار داشته باشد. مجدداً سر را در همین وضعیت به‌مدت ۳۰ ثانیه نگه دارید. **مرحلهٔ ۵.** از بیمار بخواهید در کنار تخت بنشیند. پس از استراحتی کوتاه، این مانور باید تکرار شود تا درمان موفق به‌تأیید برسد.

دسته از مانورهای تغییر وضعیت درمان می‌شوند که از نیروی جاذبه برای خارج ساختن اُتوکونیاها از مجرای نیم‌دایرهٔ مربوطه استفاده می‌کنند. برای BPPV مجرای نیم‌دایرهٔ خلفی، مانور اِپلی (شکل ۱-۲۸) شایع‌ترین روشی است که مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای موارد مقاوم‌تر BPPV، می‌توان شکل خاصی از این مانور را به بیماران آموزش داد که قادر باشند آن را در منزل و به تنهایی انجام دهند. نمایشی از مانور اِپلی را می‌توانید در سایت اینترنتی *http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bppv.html* مشاهده کرد.

میگرن دهلیزی

علایم دهلیزی به‌وفور در بیماران مبتلا به میگرن رخ می‌دهند، که گاهی به‌صورت اورای سردرد بوده، ولی معمولاً مستقل از سردرد هستند. طول مدت سرگیجه می‌تواند از چند دقیقه تا چند ساعت متغیر باشد، و برخی بیماران، دوره‌های طولانی‌تری از عدم تعادل (به‌مدت چند روز تا چند هفته) را نیز تجربه می‌کنند.

در بیماران دچار میگرن دهلیزی، حساسیت به حرکت و حساسیت به حرکات دیداری (مانند آنچه در هنگام مشاهدهٔ فیلم سینمایی دیده می‌شود) شایع است. اگرچه معمولاً داده‌های حاصل از مطالعات شاهددار وجود ندارد، ولی میگرن دهلیزی معمولاً با استفاده از داروهایی درمان می‌شود که برای پیشگیری از سردردهای میگرنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. استفاده از داروهای ضد تهوع می‌تواند برای بهبود علایم در هنگام حمله، مفید باشد.

بیماری مه‌نیر

حملات بیماری مه‌نیر شامل سرگیجه، کاهش شنوایی، درد، فشار، و یا احساس پُری گوش مبتلا هستند. کاهش شنوایی در فرکانس‌های پایین و علایم اورایی، ویژگی‌های کلیدی هستند که بیماری مه‌نیر را از سایر وستیبولوپاتی‌های محیطی و میگرن دهلیزی افتراق می‌دهند. انجام اودیومتری در هنگام حمله، کاهش شنوایی متمایزکننده و غیر قرینه در فرکانس‌های پایین

را نشان می‌دهد؛ قدرت شنوایی معمولاً در حدفاصل بین حملات بهبود می‌یابد، هرچند در نهایت ممکن است کاهش شنوایی دایمی رخ دهد. پژوهشگران معتقداند بیماری مه‌نیر در اثر افزایش میزان مایع (آندولنف) در گوش درونی ایجاد می‌شود؛ بنابراین، عبارت هیدروپس *آندولنف* را برای آن وضع کرده‌اند. بیمارانی که مشکوک به ابتلا به بیماری مه‌نیر هستند باید جهت ارزیابی بیشتر، به متخصص گوش و حلق و بینی ارجاع داده شوند. درمان‌های اولیه عبارت‌اند از تجویز دیورتیک و محدود کردن سدیم. در صورت تداوم حملات، تزریق جنتامایسین به‌داخل گوش میانی معمولاً خط بعدی درمان را تشکیل می‌دهد. به‌ندرت جراحی‌های تخریب کامل (قطع عصب دهلیزی، لابیرنتکتومی) ضرورت می‌یابد.

شوانوم دهلیزی

شوانوم‌های دهلیزی (که گاهی *نوروم‌های آکوستیک* نامیده می‌شوند) و سایر تومورهای زاویهٔ مخچه‌ای- پل مغزی سبب ایجاد کاهش شنوایی حسی- عصبی یک‌طرفه با پیشرفت آهسته و کاهش عملکرد دهلیزی می‌شوند. این بیماران معمولاً دچار سرگیجه نیستند، زیرا نقص دهلیزی تدریجی، به‌مرور به‌صورت مرکزی جبران می‌شود. این تشخیص اغلب تا هنگامی که کاهش شنوایی به‌حد کافی نرسد تا بیمار متوجه آن شود، مطرح نمی‌شود. در معاینهٔ بالینی، کاهش پاسخ به آزمون تکانهٔ سر در هنگامی که سر به‌سمت مبتلا چرخانده می‌شود، دیده خواهد شد. همان‌طور که پیش از این ذکر شد، بیماران دچار کاهش شنوایی حسی- عصبی یک‌طرفهٔ توجیه‌نشده یا کاهش عملکرد دهلیزی باید توسط MRI مجاری شنوایی داخلی مورد بررسی قرار گیرند تا وجود شوانوم ارزیابی شود.

کاهش عملکرد دهلیزی دوطرفه

بیماران دچار کاهش عملکرد دهلیزی دوطرفه نیز معمولاً فاقد سرگیجه هستند، زیرا عملکرد دهلیزی به‌طور همزمان در هر دو طرف از بین می‌رود، و هیچ‌گونه عدم تقارنی در درون‌داد دهلیزی وجود ندارد. علایم بیماران شامل از بین رفتن تعادل (به‌ویژه در تاریکی، یعنی هنگامی که درون‌داد دهلیزی بیشترین اهمیت را دارد)، و اوسیلوپسیا هنگام حرکت سر (مثلاً در هنگام راه‌رفتن یا حرکت در داخل خودرو) هستند. کاهش عملکرد دهلیزی دوطرفه می‌تواند به یکی از سه حالت زیر باشد: (۱) نهان‌زاد و پیشرونده، (۲) بخشی از نوعی اختلال اضمحلال عصبی، یا (۳) درمان‌زاد (ناشی از تأثیر سمی دارو بر روی گوش) که جنتامایسین یا نوعی آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزید دیگر، شایع‌ترین داروها در این زمینه هستند. از علل دیگر می‌توان به شوانوم‌های دهلیزی دوطرفه (نوروفیبروماتوز نوع ۲)، بیماری خود- ایمنی، سیدروز سطحی، و تومور یا عفونت مننژ اشاره کرد. این بیماری ممکن است در بیماران دچار پلی‌نوروپاتی محیطی نیز رخ دهد؛ در این بیماران، هم اختلال دهلیزی و هم اختلال در حس عمقی می‌توانند در ایجاد اختلال تعادل نقش داشته باشند. سرانجام اینکه، فرآیندهای یک‌طرفه مانند نوریت دهلیزی و بیماری مه‌نیر می‌توانند هر دو گوش را یکی پس از دیگری مبتلا ساخته و سبب وستیبولوپاتی دوطرفه شوند.

یافته‌های حاصل از معاینهٔ بالینی عبارت‌اند از کاهش حدت *بینایی پویا* (صفحات قبل را ببینید) به‌دلیل از بین رفتن دید پایدار در هنگام حرکت سر، غیر طبیعی بودن پاسخ‌های ارائه شده نسبت به آزمون تکانهٔ سر در هر دو جهت، و نشانهٔ رومبرگ. پاسخ‌های ارائه شده به آزمون کالُریک نیز کاهش می‌یابند. بیماران دچار کاهش عملکرد دهلیزی دوطرفه باید برای درمان نوتوانی دهلیزی ارجاع شوند. برای این بیماران نباید داروهای سرکوب‌گر دهلیزی را تجویز کرد، زیرا سبب افزایش عدم تعادل خواهند شد. ارزیابی بیمار توسط متخصص نورولوژی نه تنها برای تأیید تشخیص مهم است، بلکه برای بررسی هر نوع اختلال نورولوژیک مرتبط دیگر که بتواند علت را مشخص سازد، حایز اهمیت است.

اختلالات دهلیزی مرکزی

اختلالات مرکزی که سبب ایجاد سرگیجه می‌شوند، معمولاً مسیرهای دهلیزی در ساقهٔ مغزی و یا مخچه را درگیر می‌سازند. این اختلالات ممکن است ناشی از ضایعاتی متمایز بوده (مانند سکتهٔ مغزی ایسکمیک یا خونریزی‌دهنده [فصل ٤٤٦]، دمیلیناسیون [فصل ٤٥٨]، یا تومورها [فصل ١١٨])، یا آنکه ناشی از اختلالات اضمحلال عصبی باشند که دهلیز و مخچه را درگیر می‌سازند (فصل ٤٤٨). اضمحلال تحت حاد مخچه می‌تواند ناشی از فرآیندهای ایمنی و از جمله فرآیندهای پارانئوپلاستیک باشد (فصل‌های ١٢٢ و ٤٥٠).

در جدول ١-٢٨، ویژگی‌های مهم شرح حال و معاینهٔ بالینی که به شناسایی اختلالات دهلیزی مرکزی کمک

می‌کنند، ارائه شده است. سرگیجهٔ مرکزی حاد، به‌دلیل وجود احتمال خونریزی یا سکتهٔ مغزی تهدیدکنندهٔ حیات، نوعی فوریت طبی قلمداد می‌شود. تمامی بیماران مشکوک به ابتلا به اختلالات دهلیزی مرکزی باید به‌وسیلهٔ MRI مغز بررسی شوند، و بیمار باید برای ارزیابی کامل نورولوژیک، ارجاع شود.

گیجی / سرگیجهٔ روانی- جسمی

عوامل روانی نقش مهمی را در گیجی مزمن ایفا می‌کنند. نخست آنکه، گیجی می‌تواند از تظاهرات جسمانی نوعی بیماری روان‌پزشکی مانند افسردگی اساسی، اضطراب، یا اختلال پانیک (وحشت‌زدگی) باشد **(فصل ٤٦٥e)**. دوم آنکه، بیماران ممکن است متعاقب نوعی اختلال دهلیزی یا به‌طور هم‌زمان با آن، دچار اضطراب و علایم خودمختار شوند. یک شکل خاص از این حالت، با نام‌های گوناگونی از جمله *سرگیجهٔ وضعیتی هراسی*، *سرگیجهٔ روانی- فیزیولوژیک*، یا *گیجی ذهنی مزمن* خوانده می‌شود. این بیماران دچار احساس مزمن گیجی و عدم تعادل (به مدت چند ماه یا بیشتر)، افزایش حساسیت نسبت به حرکت خویشتن و حساسیت به حرکات دیداری (مانند آنچه در هنگام مشاهدهٔ فیلم سینمایی دیده می‌شود)، و تشدید علایم به‌شکلی خاص در هنگام عبور از محیط‌های دیداری پیچیده مانند سوپرمارکت (سرگیجهٔ دیداری) هستند. اگرچه ممکن است سابقه‌ای از نوعی اختلال دهلیزی حاد (مانند نوریت دهلیزی) وجود داشته باشد، ولی معاینهٔ عصبی- گوشی و آزمون‌های دهلیزی، طبیعی بوده یا حکایت از نوعی نقص دهلیزی جبران شده دارند، که نشان می‌دهد گیجی ذهنی کنونی را نمی‌توان با استفاده از نوعی اختلال دهلیزی اولیه توجیه کرد. اختلالات اضطرابی به‌ویژه در بیماران دچار گیجی مزمن شایع بوده و نقش عمده‌ای در بیمارمندی حاصله دارند. بنابراین، درمان با داروهای ضد اضطراب (مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین [SSRIها]) و درمان شناختی- رفتاری می‌تواند مفید واقع شود. درمان نوتوانی دهلیزی نیز گاهی مفید است. در این میان باید از تجویز داروهای سرکوب‌گر دهلیزی اجتناب ورزید. هرگاه بیمار اظهار دارد که «گیجی من بسیار شدید است، و من از ترک منزل می‌ترسم» (گذرهراسی)، باید به این اختلال شک کرد.

جدول ۲-۲۸ درمان سرگیجه

داروa	دوزb
آنتی‌هیستامین‌ها	
مکلیزین	۲۵-۵۰mg، ۳ بار در روز
دیمن‌هیدرینات	۵۰mg، ۲-۱ بار در روز
پرومتازین	۲۵mg، ۳-۲ بار در روز (به صورت شیاف و عضلانی نیز قابل تجویز است)
بنزودیازپین‌ها	
دیازپام	۲/۵mg، ۳-۱ بار در روز
کلونازپام	۰/۲۵mg، ۳-۱ بار در روز
داروهای آنتی‌کولینرژیک	
اسکوپولامین پوستیc	چسب پوستی
فیزیوتراپی	
مانورهای تغییر وضعیتd	
نوتوانی دهلیزی	
غیره	
دیورتیک‌ها و یا رژیم کم سدیم (۱۰۰۰mg در روز)e	
داروهای ضد میگرنf	
متیل‌پردنیزولونg	روزانه ۱۰۰mg در روزهای ۱ تا ۳؛ روزانه ۸۰mg در روزهای ۴ تا ۶؛ روزانه ۶۰mg در روزهای ۷ تا ۹؛ روزانه ۴۰mg در روزهای ۱۰ تا ۱۲؛ روزانه ۲۰ mg در روزهای ۱۳ تا ۱۵؛ روزانه ۱۰mg در روزهای ۱۶ تا ۱۸، ۲۰، و ۲۲
مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونینh	

[a] تمامی داروهای ذکر شده، مورد تأیید FDA بوده، ولی اکثر آنها برای درمان سرگیجه به‌تأیید نرسیده‌اند.
[b] دوز آغازین خوراکی معمول در بزرگسالان (مگر آنکه غیر از این ذکر شده باشد)؛ می‌توان با افزایش تدریجی، به دوز نگهدارندهٔ بالاتری دست یافت.
[c] فقط برای بیماری حرکت.
[d] برای سرگیجهٔ وضعیتی حمله‌ای خوش‌خیم.
[e] برای بیماری مه‌نیر.
[f] برای میگرن دهلیزی.
[g] برای نوریت دهلیزی حاد (که باید ظرف مدت ۳ روز از شروع آن آغاز شود).
[h] برای سرگیجهٔ روانی- جسمانی.

درمان سرگیجه

در **جدول ۲-۲۸**، فهرستی از داروهایی که به‌طور رایج برای سرکوب سرگیجه مورد استفاده قرار می‌گیرند، ارائه شده است. همان‌طور که پیش از این ذکر شد، این داروها باید برای کنترل کوتاه‌مدت سرگیجهٔ حاد (مثلاً در حین چند روز نخست نوریت دهلیزی حاد) یا برای حملات حاد بیماری مه‌نیر تجویز شوند. کارایی چنین داروهایی برای گیجی مزمن، کمتر بوده، و همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، این داروها ممکن است سبب مانع از جبران مرکزی شوند. یک مورد استثنا در این زمینه آن است که بنزودیازپین‌ها ممکن است سبب کاهش گیجی روانی- جسمانی و اضطراب همراه با آن شوند، هرچند در چنین بیمارانی، تجویز SSRIها ترجیح داده می‌شود.

درمان نوتوانی دهلیزی سبب آغاز فرآیندهای سازگاری مرکزی می‌شود که نقص دهلیزی را جبران کرده و ممکن است به عادی شدن حساسیت نسبت به حرکت و سایر علایم گیجی روانی- جسمانی کمک کنند. رویکرد کلی عبارت است از استفاده از مجموعه‌ای درجه‌بندی شده از تمریناتی که به‌نحوی پیشرونده، تعادل و تثبیت نگاه را به‌چالش می‌کشانند.

۲۹ خستگی

Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas

خستگی یکی از شایع‌ترین علایم در طب بالینی بوده، و از تظاهرات بارز در شماری از سندرم‌های سیستمیک، نورولوژیک، و روان‌پزشکی قلمداد می‌شود، هرچند در اقلیت قابل ملاحظه‌ای از بیماران، علت دقیقی برای آن شناسایی نخواهد شد. خستگی به نوعی تجربهٔ ذهنی انسانی از فرسودگی جسمانی و روانی، سستی، و از پا افتادگی اشاره دارد. در طب بالینی، معمول‌ترین و بهترین تعریف خستگی به لحاظ عملی عبارت است از وجود مشکلاتی در آغاز یا ادامهٔ فعالیت جسمانی یا ذهنی ارادی. تقریباً تمامی افرادی که به نوعی عفونت خودمحدود شونده مبتلا شده باشند، این علامت تقریباً همگانی را تجربه کرده‌اند، و خستگی معمولاً تنها هنگامی سبب جلب توجه پزشک می‌شود که علتی نامشخص داشته و یا شدت آن تناسبی با عامل برانگیزانندهٔ آن نداشته باشد. خستگی را باید از *ضعف عضلانی* که در واقع کاهش قدرت عصبی- عضلانی است **(فصل ۳۰)**، افتراق داد؛ اکثر بیمارانی که از خستگی شکایت دارند، در هنگام بررسی قدرت عضلانی به‌صورت مستقیم، واقعاً ضعیف نیستند. بنا به تعریف، خستگی از *خواب‌آلودگی* و *تنگی نفس فعالیتی* نیز متمایز است، هرچند بیماران برای توصیف این دو علامت نیز ممکن است از واژهٔ خستگی استفاده کنند. وظیفهٔ پزشک در هنگام مراجعهٔ بیمار با شکایت خستگی، آن است که اولاً علت زمینه‌ای خستگی را (چنانچه وجود داشته باشد) شناسایی کند و ثانیاً نوعی اتحاد درمانی را با بیمار تشکیل دهد که هدف آن، عبارت است از پرهیز از بررسی‌های تشخیصی پرهزینه و بی‌فایده و هدایت آنان به‌سمت درمان اثربخش.

اپیدمیولوژی و ملاحظات جهانی



متغیر بودن تعاریف خستگی و ابزارهای زمینه‌یابی مورد استفاده در مطالعات مختلف، دستیابی به ارقامی دقیق دربارهٔ میزان خستگی در سطح جهان را دشوار ساخته است. در زمینه‌یابی بزرگ مؤسسهٔ ملی سلامت روان که بر روی جمعیت عمومی ایالات متحده انجام شد، شیوع نقطه‌ای خستگی معادل ۶/۷ درصد و شیوع آن در طول زندگی معادل ۲۵ درصد بوده است. در درمانگاه‌های مراقبت اولیه در اروپا و ایالات متحده، بین ۱۰ تا ۲۵ درصد از بیمارانی که در زمینه‌یابی شرکت کرده بودند، وجود علایم خستگی طول‌کشیده (به‌مدت بیش از ۱ ماه) یا مزمن (به مدت بیش از ۶ ماه) را تأیید کرده بودند، ولی فقط در اقلیتی از بیماران، خستگی به‌عنوان علت اصلی مراجعه به پزشک ذکر شده بود. در یک زمینه‌یابی اجتماع‌نگر بر روی زنان هندوستان، ۱۲ درصد شرکت‌کنندگان وجود خستگی مزمن را گزارش کرده بودند. در نقطهٔ مقابل، میزان شیوع سندرم خستگی مزمن، طبق آنچه مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده تعریف کرده، پایین است **(فصل ٤٦٤e)**.

تشخیص افتراقی

بیماری روان‌پزشکی خستگی از تظاهرات جسمانی شایع بسیاری از سندرم‌های روان‌پزشکی اصلی و از جمله افسردگی، اضطراب، و اختلالات شبه‌جسمانی به‌شمار می‌رود. علایم روان‌پزشکی در بیش از سه‌چهارم بیماران دچار خستگی مزمن توجیه‌نشده گزارش می‌شوند. حتی در بیماران دچار سندرم‌های سیستمیک یا نورولوژیک که در آنها خستگی به‌طور جداگانه و به‌عنوان یکی از تظاهرات بیماری قلمداد می‌شود، بیماری یا علایم روان‌پزشکی همزمان ممکن است همچنان به‌عنوان یکی از منابع مهم تداخل درنظر گرفته شوند.

بیماری نورولوژیک بیمارانی که از خستگی شکایت دارند، اغلب اظهار می‌دارند که احساس ضعف دارند، ولی پس از انجام معاینهٔ دقیق، به‌ندرت می‌توان وجود ضعف عضلانی عینی را تأیید کرد. اگر مشخص شود که ضعف عضلانی وجود دارد، باید خاستگاه آن (دستگاه عصبی مرکزی، دستگاه عصبی محیطی، پیوستگاه عصبی- عضلانی، یا عضله) مشخص شده و مطالعات پیگیری مناسب صورت گیرد (فصل ۳۰). *خستگی‌پذیری* قدرت عضلانی از تظاهرات اصلی برخی اختلالات عصبی- عضلانی مانند میاستنی گراو بوده و وجه افتراق آن از خستگی، مشاهدهٔ کاهش آشکار بالینی میزان نیرویی است که عضله در هنگام انقباض مکرر تولید می‌کند (فصل ٤٦١). خستگی یکی از شایع‌ترین و آزاردهنده‌ترین علایمی است که در اسکلروز متعدد (MS) گزارش می‌شود، (فصل ٤٥٨)، به‌طوری‌که حدود ۹۰ درصد بیماران را مبتلا می‌سازد؛ خستگی در MS می‌تواند در حدفاصل حملات MS نیز پابرجا مانده و الزاماً با فعالیت بیماری که در MRI مشهود است، مرتبط نیست. خستگی امروزه بیش از پیش به‌عنوان یکی از ویژگی‌های دردسرساز بسیاری از بیماری‌های اضمحلال عصبی دیگر نیز دیده می‌شود، از جمله بیماری پارکینسون، اختلالات دستگاه عصبی خودمختار با منشأ مرکزی، و آمیوتروفیک لترال اسکلروز خستگی پس از سکتهٔ مغزی، یک مقولهٔ کاملاً توصیف شده است که شیوع بسیار متغیری داشته ولی ماهیت آن به‌خوبی درک نشده است. خستگی از پیامدهای رایج آسیب مغزی تروماتیک نیز به‌شمار می‌رود، و اغلب در ارتباط با افسردگی و اختلالات خواب رخ می‌دهد.

اختلالات خواب آپنهٔ انسدادی خواب از علل مهم خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز است که با خستگی همراه بوده و باید با استفاده از پلی‌سومنوگرافی در طول شب بررسی شود (به‌ویژه در افراد دچار خُرخُر شدید، چاقی، یا سایر نشانه‌های پیش‌بینی‌کنندهٔ آپنهٔ انسدادی خواب) (فصل ۳۱۹). هنوز مشخص نیست که آیا محرومیت تجمعی از خواب که در جوامع امروزی دیده می‌شود، نقشی در خستگی آشکار به‌لحاظ بالینی دارد یا خیر (فصل ۳۸).

اختلالات درون‌ریز خستگی، که گاهی با ضعف عضلانی واقعی همراه است، می‌تواند از علایم هشداردهندهٔ هیپوتیروئیدیسم، به‌ویژه در صورت همراهی با ریزش مو، خشکی پوست، عدم تحمل سرما، یبوست، و افزایش وزن باشد. خستگی همراه با عدم تحمل گرما، تعریق، و تپش قلب، وجه مشخصهٔ هیپرتیروئیدیسم است. نارسایی غدهٔ فوق‌کلیوی نیز می‌تواند به‌صورت خستگی توجیه‌نشده و به‌عنوان نوعی علامت اصلی یا برجسته تظاهر کند که اغلب با بی‌اشتهایی، کاهش وزن، تهوع، دردهای عضلانی، و دردهای مفصلی همراه است؛ هیپوناترمی و هیپرکالمی ممکن است در هنگام تشخیص وجود داشته باشد. هیپرکلسیمی خفیف می‌تواند سبب ایجاد خستگی شود، که در این صورت خستگی نسبتاً مبهم خواهد بود، درحالی‌که هیپرکلسیمی شدید می‌تواند سبب بی‌حالی، بُهت، و کوما شود. هم هیپوگلیسمی و هم هیپرگلیسمی می‌توانند سبب ایجاد بی‌حالی شوند که اغلب با سردرگمی همراه است؛ دیابت مزمن، به‌ویژه دیابت نوع ۱ نیز صرف‌نظر از سطح گلوکوز، با خستگی همراه است. خستگی ممکن است با بیماری کوشینگ، هیپوآلدوسترونیسم، و هیپوگنادیسم نیز همراه باشد.

بیماری کبدی و کلیوی هم نارسایی مزمن کبدی و هم بیماری مزمن کلیوی می‌توانند سبب ایجاد خستگی شوند. بیش از ۸۰ درصد از بیمارانی که تحت همودیالیز قرار می‌گیرند، از خستگی شکایت می‌کنند، که سبب می‌شود خستگی یکی از شایع‌ترین علایمی باشد که بیماران دچار بیماری مزمن کلیوی از آن شکایت می‌کنند.

چاقی چاقی صرف‌نظر از وجود یا عدم وجود آپنهٔ انسدادی خواب، با خستگی و خواب‌آلودگی همراه است. خواب‌آلودگی در طول روز در بیماران چاق که تحت عمل جراحی باریاتریک قرار

می‌گیرند، سریع‌تر از هنگامی بهبود می‌یابد که این بهبود صرفاً به‌دلیل کاهش وزن و برطرف شدن آپنهٔ خواب باشد. برخی عوامل دیگر شایع در بیماران چاق نیز احتمالاً در این میان نقش دارند، که از میان آنها می‌توان به افسردگی، عدم تحرک جسمانی، و دیابت اشاره کرد.

سوءتغذیه اگرچه خستگی می‌تواند از ویژگی‌های سوءتغذیه باشد، وضعیت تغذیه‌ای نیز می‌تواند از هم‌بیمارمندی‌های مهم و از عوامل مهمی باشد که در سایر بیماری‌های مزمن و از جمله خستگی ناشی از سرطان، در ایجاد خستگی نقش داشته باشد.

عفونت هم عفونت‌های حاد و هم عفونت‌های مزمن، به‌طور شایع و به‌عنوان بخشی از سندرم عفونی گسترده‌تر مربوطه، سبب ایجاد خستگی می‌شوند. ارزیابی عفونت تشخیص‌داده نشده به‌عنوان علت خستگی توجیه‌نشده، و به‌ویژه خستگی طول‌کشیده یا مزمن، باید بر اساس یافته‌های شرح حال، معاینهٔ فیزیکی، و عوامل خطرساز عفونی صورت گیرد، و در این میان باید توجه ویژه‌ای به خطر سل، HIV، هپاتیت B و C مزمن، و آندوکاردیت معطوف شود. منونوکلئوز عفونی نیز می‌تواند سبب ایجاد خستگی طولانی شود که چند هفته تا چند ماه پس از بیماری حاد مربوطه ادامه می‌یابد، ولی عفونت با ویروس اپشتین- بار بسیار به‌ندرت ممکن است علت خستگی مزمن توجیه‌نشده باشد.

داروها بسیاری از داروها، مصرف مواد مخدر، محرومیت از مواد مخدر، و مصرف مزمن الکل می‌توانند همگی سبب ایجاد خستگی شوند. داروهایی که بیشتر ممکن است در این میان نقش داشته باشند عبارت‌اند از داروهای ضد افسردگی، داروهای ضد روان‌پریشی، داروهای ضد اضطراب، مواد افیونی، داروهای ضد اسپاسم، داروهای ضد تشنج، و مسدودکننده‌های گیرندهٔ بتا.

بیماری‌های قلبی- عروقی و ریوی خستگی یکی از آزاردهنده‌ترین علایمی است که بیماران دچار نارسایی احتقانی قلب و بیماری ریوی انسدادی مزمن گزارش می‌کنند، و اثراتی منفی بر کیفیت زندگی دارد.

بدخیمی خستگی، به‌ویژه اگر با کاهش وزن ناخواسته و توجیه‌نشده همراه باشد، می‌تواند از نشانه‌های بدخیمی نهفته باشد، ولی این حالت به‌ندرت در بیماران دچار خستگی مزمن توجیه‌نشده و در غیاب سایر علایم یا نشانه‌های بدخیمی دیده می‌شود. خستگی مرتبط با سرطان، در ۴۰ درصد بیماران در هنگام تشخیص، و در ۸۰ درصد بیماران در مراحل بعدی سیر بیماری تجربه می‌شود.

بیماری‌های هماتولوژیک کم‌خونی مزمن یا پیشرونده می‌تواند به‌صورت خستگی تظاهر کند، که گاهی با تاکی‌کاردی فعالیتی و تنگی نفس همراه است. کم‌خونی در بیماری مزمن نیز می‌تواند در ایجاد خستگی نقش داشته باشد. پایین بودن فریتین سرم در غیاب کم‌خونی نیز می‌تواند سبب خستگی شود که البته با جایگزینی آهن، برگشت‌پذیر است.

اختلالات روماتولوژیک/ التهابی سیستمیک

خستگی از شکایات بارز در بسیاری از بیماری‌های التهابی مزمن، و از جمله لوپوس اریتماتوی سیستمیک، پلی‌میالژیا روماتیکا، آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده، واسکولیت ناشی از آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCA)، سارکوئیدوز، و سندرم شوگرن به‌شمار می‌رود، ولی معمولاً یک علامت مجزا نیست.

بارداری بارداری در طول تمامی مراحل بارداری و پس از وضع‌حمل، به‌طور بسیار شایعی گزارش می‌شود.

اختلالاتی با علت نامشخص در سندرم خستگی مزمن (فصل ٤٦٤e) و فیبرومیالژی (فصل ۳۹٦)، خستگی مزمن چنانچه به‌همراه شماری از معیارهای شمول و حذف وجود داشته باشد، به‌عنوان بخشی از تعریف سندرمی مربوطه قلمداد می‌شود، که البته این سندرم‌ها در فصل‌های مربوطه به‌تفصیل شرح داده خواهند شد. ماهیت پاتوفیزیولوژیک هر یک از این سندرم‌ها نامشخص است. برای توصیف سندرم خستگی مزمن توجیه‌نشده در غیاب ویژگی‌های بالینی کافی دیگر برای برآوردن معیارهای تشخیصی سندرم خستگی مزمن، از عبارت خستگی مزمن نهان‌زاد استفاده می‌شود.

برخورد با بیمار:
خستگی

برای هدایت روند ارزیابی‌های بیشتر و درمان، وجود شرح حال دقیق که بر کیفیت، الگو، سیر زمانی، علایم همراه، و عوامل تسکین‌دهندهٔ خستگی متمرکز باشد، ضروری است تا بتوان اولاً این سندرم را تعریف کرد، ثانیاً مشخص ساخت که آیا خستگی، توصیف مناسبی است یا خیر، ثالثاً مشخص ساخت که آیا علایم مربوطه حاد هستند یا مزمن، و رابعاً تعیین کرد که آیا خستگی عمدتاً خاستگاهی روانی دارد یا جسمانی یا هر دو. در هنگام مرور دستگاه‌ها، باید تلاش شود تا خستگی از خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز، تنگی نفس فعالیتی، عدم تحمل ورزش، و ضعف عضلانی افتراق داده شود. وجود تب، لرز، تعریق شبانه، یا کاهش وزن باید پزشک را به نوعی بدخیمی یا عفونت نهفته مشکوک سازد. در این میان، بررسی دقیق داروهای مصرفی نسخه‌شدنی، بدون نیاز به نسخه، داروهای گیاهی، و مصرف الکل و مواد تفریحی الزامی است. شرایط حاکم بر شروع علایم و عوامل برانگیزانندهٔ بالقوه باید بررسی شوند. شرح حال اجتماعی فرد مهم بوده، و در این زمینه باید به ساعات کار و استرس روانی شغل وی، شبکهٔ حمایت‌های اجتماعی، و مسائل خانوادگی (و از جمله غربالگری از نظر خشونت همسر) توجه شود. لازم است پرسش‌هایی دربارهٔ عادات خواب و بهداشت خواب پرسیده شود. برای درک تجربیات بیمار و سنجش میزان بهبود و موفقیت درمان، آگاهی از تأثیر خستگی بر روی عملکرد روزمرهٔ وی بسیار مهم است.

معاینهٔ فیزیکی بیماران دچار خستگی، باید بر اساس شرح حال و تشخیص افتراقی مبتنی باشد. در این میان، لازم است معاینهٔ دقیقی از وضعیت روانی بیمار و با توجه ویژه به علایم افسردگی و اضطراب به‌عمل آید. برای تعیین اینکه آیا ضعف عضلانی عینی وجود دارد یا خیر، انجام معاینهٔ کامل نورولوژیک ضروری است. البته این یک اقدام بدیهی است، هرچند گهگاه بیماران دچار خستگی با مشکلاتی در امر حفظ تلاش علیه مقاومت مواجه بوده و گاهی گزارش می‌کنند که تولید قدرت کامل، مستلزم تلاش ذهنی قابل ملاحظه‌ای است. در هنگام آزمون مقابله‌ای، آنان می‌توانند قدرت کامل را فقط برای مدت زمان کوتاهی تولید کرده و سپس در مقابل فرد معاینه کننده تسلیم می‌شوند. این نوع ضعف اغلب *ضعف ناشی از شکست* نامیده شده و ممکن است با درد همراه باشد یا نباشد. این را با ضعف ناشی از ضایعات مسیرهای حرکتی یا واحد حرکتی تحتانی مقایسه کنید که در آنها، مقاومت بیمار را می‌توان به‌شیوه‌ای آرام و پیوسته درهم شکست و بیمار هیچگاه نمی‌تواند قدرت کامل را تولید کند. گهگاه، بیمار ممکن است ضعف خستگی‌پذیر را نشان دهد، که در آن، قدرت در نخستین نوبت آزمایش، کامل بوده، ولی در هنگام ارزیابی مجدد و بدون وجود فاصله‌ای برای استراحت، دچار ضعف می‌شود. ضعف خستگی‌پذیر که معمولاً بیانگر وجود اختلالی در انتقال عصبی- عضلانی است، فاقد کیفیت درهم‌شکستن ناگهانی است که گهگاه در بیماران دچار خستگی مشاهده می‌شود. اگر با انجام معاینهٔ فیزیکی نتوان وجود یا عدم وجود ضعف عضلانی را تعیین کرد، الکترومیوگرافی همراه با مطالعات هدایت عصبی می‌توانند آزمون کمکی مفیدی قلمداد شوند.

در معاینهٔ فیزیکی عمومی، باید غربالگری لازم از نظر نشانه‌های بیماری قلبی- ریوی، بدخیمی، لنفادنوپاتی، بزرگی کبد و طحال، عفونت، نارسایی کبدی، بیماری کلیوی، سوء تغذیه، اختلالات درون‌ریز، و بیماری بافت همبند به‌عمل آید. اگرچه بازده تشخیصی معاینهٔ فیزیکی عمومی ممکن است در امر ارزیابی خستگی مزمن توجیه‌نشده، نسبتاً اندک باشد (به‌طوری‌که در یک مطالعهٔ آینده‌نگر، فقط توانسته است علت ۲ درصد از موارد را مشخص سازد)، ولی بازده ارزیابی وضعیت روانی و نورولوژیک- روان‌پزشکی دقیق احتمالاً به‌مراتب بالاتر از این بوده، و در برخی مجموعه موارد، توانسته است توجیه بالقوه‌ای برای خستگی در ۷۵ تا ۸۰ درصد از بیماران را ارائه دهد. از این گذشته، انجام معاینهٔ فیزیکی بیانگر رویکردی جامع و نظام‌مند به شکایت بیمار بوده و به ایجاد اعتماد و اتحاد درمانی کمک می‌کند.

انجام تست‌های آزمایشگاهی احتمالاً می‌تواند فقط در قریب به ۵ درصد از موارد، علت خستگی مزمن را شناسایی کند. صرف‌نظر از چند تست غربالگری استاندارد، ارزیابی آزمایشگاهی باید بر اساس شرح‌حال و معاینهٔ فیزیکی

مبتنی باشد؛ انجام تست‌های گسترده‌تر به‌احتمال بیشتری ممکن است سبب کسب نتایج مثبت کاذب شود که مستلزم توجیه و بررسی‌های غیر ضروری هستند، و لذا باید از انجام آنها پرهیز کرد، مشروط بر آنکه پیگیری بالینی مکرر صورت پذیرد. یک رویکرد منطقی برای غربالگری، شامل شمارش کامل سلول‌های خون همراه با افتراق گویچه‌های سفید (برای غربالگری از نظر کم‌خونی، عفونت، و بدخیمی)، الکترولیت‌ها (شامل سدیم، پتاسیم، و کلسیم)، گلوکز، عملکرد کلیوی، عملکرد کبدی، و عملکرد تیروئید است. انجام تست‌های مربوط به HIV و عملکرد غدهٔ فوق کلیوی را نیز می‌توان مد نظر داشت. در دستورالعمل‌های منتشر شده که سندرم خستگی مزمن را تعریف می‌کنند، توصیه شده است که سرعت رسوب اریتروسیت (ESR) نیز به عنوان بخشی از ارزیابی علل دیگر بررسی شود، ولی بعید است این نوع تست‌های غیر اختصاصی در غیاب سایر ویژگی‌ها، بتواند وضعیت را مشخص سازد، مگر اینکه ارزش آن بسیار بالا باشد. به‌علاوه، بعید به نظر می‌رسد که غربالگری روتین با استفاده از تست آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA) به‌تنهایی اطلاعاتی را ارائه دهد، و نتیجهٔ این تست در بسیاری از موارد در بزرگسالانی که از سایر جهات سالم هستند نیز با عیاری پایین، مثبت خواهد بود. پژوهشگران انجام مطالعات دیگر بدون تمرکز بر هدفی خاص مانند اسکن تصویربرداری از کل بدن را معمولاً توصیه نمی‌کنند؛ زیرا این مطالعات علاوه بر آنکه سبب آزردگی بیمار، ایجاد خطرات بالقوه، و تحمیل هزینه می‌شوند، اغلب به مشخص شدن یافته‌هایی تصادفی و نامرتبط منجر می‌شوند که ممکن است بدون هیچ ضرورتی، سبب طولانی‌تر شدن روند ارزیابی شوند.

درمان خستگی

اولویت نخست در درمان، همانا پرداختن به اختلال یا اختلالاتی زمینه‌ای است که سبب ایجاد خستگی می‌شوند، زیرا این اقدام می‌تواند در برخی شرایط خاص، سبب درمان قطعی و در برخی شرایط دیگر سبب درمان تسکین‌دهنده شود. متأسفانه، در بسیاری از بیماری‌های مزمن، خستگی ممکن است نسبت به درمان‌های سنتی تعدیل‌کنندهٔ بیماری مقاوم بوده، و در چنین مواردی مهم است که سایر علل بالقوه بررسی شوند، زیرا ممکن است علل متعددی برای خستگی وجود داشته باشد. درمان با داروهای ضد افسردگی (فصل ۴۶۶ را ببینید) می‌تواند در صورت وجود علایم افسردگی، برای درمان خستگی مزمن مفید باشد، و می‌تواند در رویکرد چندجنبه‌ای، بیشترین اثربخشی را داشته باشد. مع‌هذا، داروهای ضد افسردگی ممکن است سبب ایجاد خستگی نیز بشوند و چنانچه مشخصاً اثربخش نباشند، باید مصرف آنها را قطع کرد. امروزه مشخص شده است که درمان شناختی- رفتاری نیز می‌تواند در درمان سندرم خستگی مزمن و نیز خستگی ناشی از سرطان مفید باشد. پژوهشگران در کارآزمایی بزرگ تصادفی و شاهددار PACE سال ۲۰۱۱ در انگلستان نشان داده‌اند ورزش‌درمانی درجه‌بندی شده (که در آن، شدت ورزش- و عمدتاً پیاده‌روی- با توجه به تعداد ضربان قلب هدف به‌تدریج افزایش می‌یابد تا از فعالیت بیش از حد پرهیز شود) می‌تواند سبب افزایش مختصر مدت زمان پیاده‌روی و سنجه‌های خستگی گزارش شده توسط خود بیمار شود. داروهای محرک روانی مانند آمفتامین‌ها، مودافینیل، و آرمودافینیل می‌توانند به افزایش هشیاری و تمرکز و کاهش خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز در برخی شرایط خاص بالینی کمک کرده، و به نوبهٔ خود به درمان علایم خستگی در اقلیتی از بیماران کمک کنند، ولی پژوهشگران با انجام کارآزمایی‌های تصادفی در زمینهٔ درمان خستگی در آسیب مغزی پس از تروما، بیماری پارکینسون، و MS نشان داده‌اند که این داروها عموماً بی‌فایده هستند.

ابداع و توسعهٔ درمان‌های اثربخش‌تر برای خستگی، به دلیل محدود بودن معلومات در زمینهٔ مبانی زیست‌شناختی این علامت، به‌کندی صورت می‌پذیرد. داده‌هایی نویدبخش حکایت از آن دارند که سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۱ بتا و عامل نکروز تومور آلفا، ممکن است در برخی بیماران، سبب تعدیل خستگی شوند؛ بنابراین، آنتاگونیست‌های سیتوکین، یکی از رویکردهای احتمالی در آینده به‌شمار می‌روند.

پیش‌آگهی

اگر شدت خستگی حاد به‌حدی کافی باشد که ارزیابی طبی را الزامی سازد، به‌احتمال بیشتری در مقایسه با خستگی مزمن توجیه‌نشده، ممکن است به یافتن نوعی علت طبی، نورولوژیک، یا روان‌پزشکی قابل شناسایی منجر شود. ارزیابی خستگی مزمن توجیه‌نشده در بسیاری از موارد سبب مطرح شدن تشخیص نوعی بیماری روان‌پزشکی شده، یا آنکه بدون توجیه باقی می‌ماند. در پیگیری طولی بیماران دچار خستگی مزمن توجیه‌نشده، به‌ندرت ممکن است نوعی علت تهدیدکنندهٔ حیات یا جدی کشف شود که پیش از این شناسایی نشده باشد. بهبود کامل خستگی مزمن توجیه‌نشده، ناشایع بوده (حداقل در کوتاه‌مدت)، ولی رویکردهای درمانی چندرشته‌ای می‌توانند علایم را به‌نحوی بهبود بخشند که کیفیت زندگی بیماران به میزان چشمگیری افزایش یابد.

۳۰ علل نورولوژیک ضعف و فلج

Michael J. Aminoff

عملکرد حرکتی طبیعی، شامل فعالیت عضلانی منسجمی است که به‌وسیلهٔ فعالیت قشر مغز، عقده‌ای قاعده‌ای، مخچه، هستهٔ قرمز، تشکیلات شبکه‌ای ساقهٔ مغزی، هستهٔ دهلیزی جانبی، و نخاع تعدیل می‌شود. اختلال در عملکرد دستگاه حرکتی سبب ضعف یا فلج شده (که در این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت)، یا به ایجاد آتاکسی منجر می‌شود **(فصل ۴۵۰)**، و یا آنکه سبب حرکات غیر طبیعی می‌شود **(فصل ۴۴۹)**. ضعف، عبارت است از کاهش قدرتی که از سوی یک یا چند عضله تأمین می‌شود. ضعف باید از موارد زیر افتراق داده شود: افزایش *خستگی‌پذیری* (یعنی ناتوانی در ادامهٔ انجام فعالیتی که باید برای فردی با سن، جنسیت، و جثهٔ یکسان، طبیعی باشد)؛ محدودیت در عملکرد به‌دلیل درد یا سفتی مفاصل؛ و اختلال در فعالیت حرکتی به‌دلیل آنکه ضعف شدید حس عمقی مانع از ارسال اطلاعات بازخوردی کافی دربارهٔ جهت و قدرت حرکات می‌شود. ضعف، از *برادی‌کینزی* (که در آن مدت زمان بیشتری برای اِعمال قدرت کامل لازم است) و *آپراکسی* (نوعی اختلال در برنامه‌ریزی و آغاز نوعی حرکت آموخته شده یا حرکتی که فرد در انجام آن مهارت دارد، ولی این اختلال ارتباطی با نوعی نقیصهٔ حسی یا حرکتی مهم ندارد) نیز متمایز است **(فصل ۳۶)**.

فلج یا پسوند «- پلژی» بیانگر ضعف در حدی شدید است که عضله به‌هیچ وجه نمی‌تواند منقبض شود، درحالی‌که واژهٔ *«پارزی»* به‌شدت کمتری از ضعف اشاره دارد. پیشوند «همی-» به نیمی از بدن اشاره داشته، «پارا-» به هر دو پا اشاره دارد، و «کوادری- » به هر چهار اندام اشاره دارد.

نحوهٔ *توزیع* ضعف، به تعیین محل ضایعهٔ زمینه‌ای کمک می‌کند. ضعف ناشی از درگیری نورون‌های حرکتی فوقانی، عمدتاً در عضلات بازکننده و دورکنندهٔ اندام فوقانی و عضلات خم‌کنندهٔ اندام تحتانی رخ می‌دهد. ضعف ناشی از درگیری نورون حرکتی تحتانی به این مسئله بستگی دارد که درگیری در سطح سلول‌های شاخ قدامی است یا ریشهٔ عصب یا شبکهٔ اندام مربوطه یا عصب محیطی- بدین مفهوم که تنها عضلاتی که از ساختمان مبتلا عصب می‌گیرند، ضعیف هستند. ضعف میوپاتیک عموماً بیشترین شدت را در عضلات پروگزیمال دارند. ضعف ناشی از اختلال در انتقال عصبی- عضلانی هیچ‌گونه الگوی خاصی از درگیری ندارد.

ضعف اغلب با سایر اختلالات نورولوژیک همراه است که به مشخص ساختن محل ضایعهٔ مربوطه کمک می‌کنند **(جدول ۳۰-۱)**.

تون (تونوسیته)، عبارت است از مقاومت یک عضله در برابر کشش نافعال. افزایش تون می‌تواند به چند نوع باشد. *اسپاستیسیته* عبارت است از افزایش تون ناشی از بیماری نورون‌های حرکتی فوقانی، و وابسته به سرعت بوده، پس از رسیدن به یک نقطهٔ حداکثر، به‌ناگهان رها می‌شود (پدیدهٔ «چاقوی ضامن‌دار»)، و عمدتاً عضلات ضد جاذبه (یعنی عضلات خم‌کنندهٔ اندام فوقانی و عضلات بازکنندهٔ اندام تحتانی) را درگیر می‌سازد. *ریژیدیته*، نوعی افزایش تون است که در سرتاسر دامنهٔ حرکت وجود دارد (سفتی «لوله سُربی» یا «پلاستیکی») و عضلات خم‌کننده و بازکننده را به‌یکسان درگیر می‌سازد؛ و گاهی نیز کیفیت چرخ‌دنده‌ای دارد که به‌دنبال حرکت ارادی اندام سمت مقابل (تقویت)، افزایش می‌یابد.

جدول ۱-۳۰ نشانه‌هایی که خاستگاه ضعف را افتراق می‌دهند

نشانه	نورون حرکتی فوقانی	نورون حرکتی تحتانی	میوپاتیک	روان‌زاد
آتروفی	وجود ندارد	شدید	خفیف	وجود ندارد
فاسیکولاسیون	وجود ندارد	شایع	وجود ندارد	وجود ندارد
تون	اسپاستیک	کاهش یافته	طبیعی/ کاهش یافته	متغیر/ پاراتونی
توزیع ضعف	هرمی/ منطقه‌ای	دیستال/ قطعه‌ای	پروگزیمال	متغیر/ بدون ثبات در فعالیت‌های روزمره
رفلکس‌های کشش عضلانی	بیش‌فعال	کم‌فعال/ وجود ندارد	طبیعی/ کم‌فعال	طبیعی
نشانهٔ بابنسکی	وجود دارد	وجود ندارد	وجود ندارد	وجود ندارد

ریژیدیته در برخی اختلالات خاص خارج‌هرمی مانند بیماری پارکینسون دیده می‌شود. *پاراتونی* (یا *گگِنهالتن*) عبارت است از نوعی افزایش تون که به‌طور نامنظم و به‌نحوی که ظاهراً با میزان شل‌شدگی مرتبط است، تغییر می‌کند، در سرتاسر دامنهٔ حرکت وجود دارد، و عضلات خم‌کننده و بازکننده را به‌یکسان درگیر می‌سازد؛ پاراتونی معمولاً از بیماری قطعات پیشانی مغز ناشی می‌شود. ضعف همراه با *کاهش تون* (*شُلی*) یا تون طبیعی در اختلالات *واحدهای حرکتی* رخ می‌دهد. واحد حرکتی شامل یک نورون حرکتی تحتانی واحد و تمامی رشته‌های عضلانی است که آنها را عصب‌دهی می‌کند.

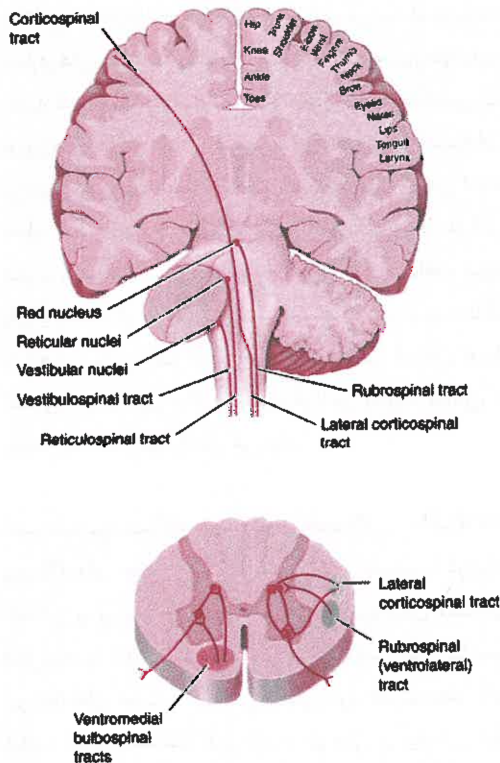
تودهٔ عضلانی معمولاً تحت تأثیر ضایعات نورون حرکتی فوقانی قرار نمی‌گیرد، هرچند که در نهایت ممکن است آتروفی خفیف ناشی از عدم استفاده، رخ دهد. در نقطهٔ مقابل، آتروفی اغلب در مواردی که علت ضعف، نوعی ضایعهٔ نورون حرکتی تحتانی است، بارز بوده و ضمناً می‌تواند در موارد پیشرفته از بیماری عضلانی نیز رخ دهد.

رفلکس‌های کشش عضلانی (*تاندونی*) معمولاً در ضایعات نورون حرکتی فوقانی افزایش می‌یابند، ولی بلافاصله پس از شروع نوعی ضایعهٔ حاد، ممکن است تا مدت زمانی متغیر، کاهش یافته یا از بین بروند. هیپررفلکسی معمولاً- ولی نه همیشه- با از بین رفتن *رفلکس‌های پوستی* (مانند رفلکس‌های سطحی شکم؛ فصل ۴۳۷) و به‌طور اخص، با پاسخ بازکنندهٔ کف‌پایی (بابنسکی) همراه است. در آن دسته از ضایعات نورون حرکتی تحتانی که مستقیماً قوس‌های رفلکس خاصی را درگیر می‌سازند، رفلکس‌های کشش عضلانی کاهش می‌یابند. این رفلکس‌ها معمولاً در بیماران دچار ضعف میوپاتیک حفظ می‌شوند، البته به‌استثنای مراحل پیشرفتهٔ بیماری که گاهی کاهش می‌یابند. در اختلالات پیوستگاه عصبی- عضلانی، پاسخ‌های رفلکسی ممکن است تحت تأثیر فعالیت ارادی قبلی عضلات مبتلا قرار گیرند؛ این نوع فعالیت می‌توانند در سندرم میاستنیک لامبرت- ایتون، سبب افزایش رفلکس‌هایی شود که از ابتدا دچار کاهش بوده‌اند، و برعکس، در میاستنی گراو سبب کاهش رفلکس‌هایی شود که در ابتدا طبیعی بوده‌اند (فصل ۴۶۱).

افتراق دادن ضعف *نوروپاتیک* (نورون حرکتی تحتانی) از ضعف *میوپاتیک*، به‌لحاظ بالینی گاهی دشوار است، هرچند ضعف دیستال احتمالاً نوروپاتیک بوده، و ضعف پروگزیمال متقارن احتمالاً میوپاتیک است. *فاسیکولاسیون* (انقباض قابل مشاهده یا قابل لمس در یک عضله به‌دلیل تخلیهٔ خودبخود یک واحد حرکتی) و آتروفی زودهنگام، حکایت از آن دارند که ضعف، ماهیت نوروپاتیک دارد.

روند بیماریزایی

ضعف نورون حرکتی فوقانی ضایعات نورون‌های حرکتی فوقانی یا آکسون‌های نزولی آنها به‌سمت نخاع (شکل ۱-۳۰) سبب ایجاد ضعف به‌دلیل کاهش فعال‌سازی نورن‌های حرکتی تحتانی می‌شوند. به‌طور کلی، شدت درگیری گروه‌های عضلانی دیستال، بیشتر از گروه‌های عضلانی پروگزیمال است، و حرکات محوری حفظ می‌شوند، مگر آنکه ضایعهٔ مربوطه شدید و دوطرفه باشد. اسپاستیسیته امری معمول است، ولی



شکل ۱-۳۰ مسیرهای نورون حرکتی فوقانی کورتیکواسپاینال و بولباسپاینال. اجسام سلولی نورون‌های حرکتی فوقانی، در لایهٔ V از قشر حرکتی اولیه (شکنج پیش‌مرکزی، یا منطقهٔ ۴ برادمان) و در قشر پیش‌حرکتی و حرکتی مکمل (منطقهٔ ۶) قرار دارند. نورون‌های حرکتی فوقانی واقع در قشر حرکتی اولیه، سازماندهی سوماتوتوپیک دارند (سمت راست تصویر).

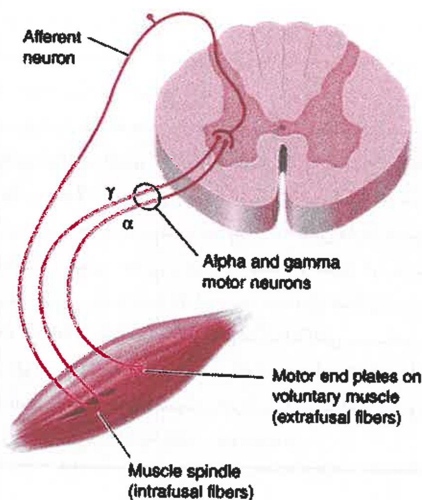
آکسون‌های نورون‌های حرکتی فوقانی از طریق مادهٔ سفید زیرقشری و بازوی خلفی کپسول داخلی نزول می‌کنند. آکسون‌های *سیستم کورتیکواسپاینال* یا هرمی از طریق ساقهٔ مغزی در پایک مغزی از مغز میانی، بخش پایهٔ پل مغزی، و هرم‌های بصل‌النخاع نزول می‌کنند. در پیوستگاه گردنی-بصل‌النخاعی، اکثر آکسون‌های کورتیکواسپاینال تقاطع کرده و وارد مسیر کورتیکواسپاینال سمت مقابل در بخش جانبی نخاع می‌شوند، ولی ۱۰ تا ۳۰ درصد این آکسون‌ها تقاطع نکرده و در بخش قدامی نخاع همان طرف باقی می‌مانند. نورون‌های کورتیکواسپاینال با نورون‌های بینابینی پیش‌حرکتی سیناپس می‌کنند، ولی برخی از آنها-به‌ویژه در بخش اتساع گردنی و نورون‌هایی که با نورون‌های حرکتی علات دیستال اندام متصل می‌شوند- اتصالات تک‌سیناپسی مستقیمی را با نورون‌های حرکتی تحتانی برقرار می‌سازند. بیشترین تراکم عصب‌دهی اینها، نورون‌های حرکتی تحتانی عضلات دست بوده و در انجام حرکات ظریف و آموخته‌شده نقش دارند. نورون‌های کورتیکوبولبار مشابه نورون‌های کورتیکواسپاینال بوده، ولی هسته‌های حرکتی ساقهٔ مغزی را عصب‌دهی می‌کنند.

نورون‌های حرکتی فوقانی *بولباسپاینال*، بر تون و قدرت تأثیر می‌گذارند، ولی بخشی از سیستم هرمی قلمداد نمی‌شوند. *مسیرهای بولباسپاینال شکمی- میانی* نزولی، از تکتوم مغز میانی (مسیر تکتواسپاینال)، هسته‌های دهلیزی (مسیر وستیبولواسپاینال)، و تشکیلات شبکه‌ای (مسیر رتیکولواسپاینال) نشأت می‌گیرند. این مسیرها، بر عضلات محوری و پروگزیمال تأثیر گذاشته، در حفظ وضعیت بدن و حرکات منسجم اندام‌ها و تنه نقش دارند. *مسیرهای بولباسپاینال شکمی- جانبی* نزولی، که عمدتاً از هستهٔ قرمز نشأت می‌گیرند (مسیر روبرواسپاینال)، سبب تسهیل عملکرد عضلات دیستال اندام‌ها می‌شوند. سیستم بولباسپاینال گاهی *سیستم نورون حرکتی فوقانی خارج‌هرمی* نامیده می‌شود. در تمامی تصاویر، اجسام سلول عصبی و پایانه‌های آکسونی به‌ترتیب با استفاده از دایره‌های بسته و چنگال‌های دوشاخه نشان داده شده‌اند.

ممکن است به صورت حاد تظاهر نکند. حرکات سریع تکراری، آهسته شده و ظرافتی در آنها دیده نمی‌شود، ولی ریتمیسیتهٔ طبیعی حفظ می‌شود. اگر درگیری کورتیکوبولبار ایجاد شود، ضعف در بخش تحتانی صورت و زبان رخ می‌دهد؛ عضلات خارج‌چشمی، بخش فوقانی صورت، حلق، و آرواره معمولاً در امان می‌مانند. ضایعات کورتیکوبولبار دوطرفه سبب ایجاد *پالسی بولبار کاذب* می‌شوند که عبارت است از دیس‌آرتری، دیسفاژی، دیسفونی، و عدم‌ثبات هیجانی همراه با ضعف دوطرفهٔ صورت و حرکات ناگهانی و شدید آرواره. در الکترومیوگرام (EMG) (فصل 442e را ببینید)، دیده می‌شود که در ضعف از نوع نورون حرکتی فوقانی، حداکثر فرکانس تخلیهٔ واحدهای حرکتی کاهش می‌یابد.

ضعف نورون حرکتی تحتانی

این الگو، از اختلالات نورون‌های حرکتی تحتانی واقع در هسته‌های حرکتی ساقهٔ مغزی و شاخ قدامی نخاع یا از اختلال عملکرد آکسون‌های این نورون‌ها در مسیر رسیدن به عضلهٔ اسکلتی ناشی می‌شود (شکل ۲-۳۰). ضعف، از کاهش تعداد رشته‌های عضلانی نشأت می‌گیرد که می‌توانند از طریق تخریب نورون‌های حرکتی آلفا یا قطع ارتباط آنها با عضله فعال شوند. از بین رفتن نورون‌های حرکتی گاما، سبب ایجاد ضعف نشده ولی موجب کاهش کشش وارد بر دوک‌های عضلانی می‌شود، که خود سبب کاهش تونوسیتهٔ عضلانی و تضعیف رفلکس‌های کششی می‌شود. فقدان رفلکس کششی، بیانگر درگیری رشته‌های آوران دوک است.



شکل ۲-۳۰ نورون‌های حرکتی تحتانی به دو نوع آلفا و گاما تقسیم می‌شوند. نورون‌های حرکتی آلفا که بزرگ‌تر هستند، پرشمارتر بوده و رشته‌های عضلانی خارجی واحد حرکتی را عصب‌دهی می‌کنند. از بین رفتن نورون‌های حرکتی آلفا یا از بین رفتن آکسون‌های آنها، سبب ایجاد ضعف نورون حرکتی تحتانی می‌شود. نورون‌های حرکتی گاما که کوچکتر بوده و کم‌شمارتر هستند، رشته‌های عضلانی داخلی دوک عضلانی را عصب‌دهی کرده و در تونوسیتهٔ طبیعی و رفلکس‌های کششی نقش دارند. نورون حرکتی آلفا، درون‌داد تحریکی مستقیم را از نورون‌های حرکتی قشر مغز و رشته‌های آوران دوک عضلانی اولیه دریافت می‌کند. نورون‌های آلفا و گاما درون‌داد تحریکی را از سایر مسیرهای نورون حرکتی فوقانی نزولی، درون‌دادهای حسی قطعه‌ای، و نورون‌های بینابینی نیز دریافت می‌کنند. نورون‌های حرکتی آلفا، مستقیماً توسط نورون‌های بینابینی سلول رنشاو مهار شده، و سایر نورون‌های بینابینی، نورون‌های حرکتی آلفا و گاما را به‌صورت غیر مستقیم مهار می‌کنند.

رفلکس کشش عضلانی (رفلکس تاندونی) مستلزم عملکرد تمامی ساختمان‌های نشان داده شده است. وارد کردن ضربه بر روی تاندون، سبب کشیده شدن دوک‌های عضلانی (که به‌صورت تونیک، توسط نورون‌های حرکتی گاما فعال می‌شوند) شده و نورون‌های آوران دوک اولیه را فعال می‌سازد. این نورون‌ها، نورون‌های حرکتی آلفای واقع در نخاع را تحریک کرده، سبب انقباض کوتاه‌مدت عضله می‌شوند که همان رفلکس تاندونی مشهور است.

هنگامی که یک واحد حرکتی دچار بیماری می‌شود (به‌ویژه در بیماری‌های سلول شاخ قدامی)، ممکن است به‌طور خودبخود تخلیه شده، سبب ایجاد *فاسیکولاسیون* شود. هنگامی که نورون‌های حرکتی آلفا یا آکسون‌های آنها دچار اضمحلال می‌شوند، رشته‌های عضلانی فاقد عصب‌دهی نیز ممکن است به‌طور خودبه‌خود تخلیه شوند. این موارد از تخلیهٔ رشتهٔ عضلانی منفرد، یا همان *پتانسیل‌های فیبریلاسیون*، قابل مشاهده نبوده ولی با استفاده از EMG قابل ثبت هستند. ضعف، سبب تأخیر یا کاهش میزان به‌کارگیری واحدهای حرکتی شده، و تعداد کمتری از واحدهای حرکتی در یک فرکانس تخلیهٔ خاص، در مقایسه با حالت طبیعی فعال می‌شوند.

ضعف پیوستگاه عصبی- عضلانی اختلالات پیوستگاه‌های عصبی- عضلانی سبب ایجاد ضعف با درجات گوناگون و توزیع متغیر می‌شوند. تعداد رشته‌های عضلانی فعال‌شده، با گذشت زمان تغییر کرده، و به وضعیت استراحت پیوستگاه‌های عصبی- عضلانی بستگی دارد. قدرت، تحت تأثیر فعالیت قبلی عضلهٔ مبتلا قرار دارد. برای مثال در میاستنی گراو، قدرت انقباضات پیوسته یا مکرر عضلهٔ مبتلا به‌رغم تلاش مداوم، کاهش می‌یابد (فصل ۴۶۱). بنابراین، ضعف خستگی‌پذیر بیانگر وجود اختلالاتی در پیوستگاه عصبی- عضلانی است، که سبب از بین رفتن عملکرد رشته‌های عضلانی به‌دلیل عدم فعال‌سازی می‌شوند.

ضعف میوپاتیک ضعف میوپاتیک در اثر کاهش تعداد یا قدرت انقباضی رشته‌های عضلانی فعال‌شده در داخل واحدهای حرکتی ایجاد می‌شود. در دیستروفی‌های عضلانی، میوپاتی‌های التهابی، یا میوپاتی‌های همراه با نکروز رشته‌های عضلانی، تعداد رشته‌های عضلانی در تعداد پرشماری از واحدهای حرکتی کاهش می‌یابد. در EMG، اندازهٔ پتانسیل عمل هر واحد حرکتی کاهش می‌یابد، و واحدهای حرکتی باید سریع‌تر از حالت طبیعی به کار گرفته شوند تا قدرت دلخواه را تولید کنند. برخی میوپاتی‌ها، به دلیل از بین بردن نیروی انقباضی رشته‌های عضلانی و یا به‌دلیل درگیر ساختن نسبتاً انتخابی رشته‌های نوع II (سریع)، سبب ایجاد ضعف می‌شوند. این میوپاتی‌ها ممکن است تأثیری بر روی اندازهٔ پتانسیل عمل هر یک از واحدهای حرکتی نداشته و با توجه به

عدم هماهنگی بین فعالیت الکتریکی و نیروی یک عضله شناسایی شوند.

ضعف روان‌زاد ضعف ممکن است بدون وجود هیچ‌گونه مبنای جسمانی قابل شناسایی رخ دهد، که در این صورت، متغیر، بدون ثبات، و با الگویی از توزیع همراه خواهد بود که نمی‌توان آن را برپایهٔ اصول نوروآناتومی شرح داد. در آزمون‌های استاندارد، عضلات آنتاگونیست ممکن است هنگامی که بیمار عضلهٔ آگونیست را فعال می‌سازد، منقبض شوند. شدت ضعف، مانع از انجام فعالیت‌های روزمرهٔ بیمار نمی‌شود.

همی‌پارزی همی‌پارزی از ضایعهٔ نورون حرکتی فوقانی در سطحی بالاتر از بخش میانی نخاع گردنی نشأت می‌گیرد؛ اکثر چنین ضایعاتی در سطحی بالاتر از فورامن ماگنوم قرار دارند. وجود سایر نقیصه‌های عصبی به تعیین محل ضایعه کمک می‌کند. بنابراین به‌عنوان مثال، اختلالات زبان گفتاری به وجود نوعی ضایعه در قشر مغز اشاره دارند. نقایص هم‌نام در میدان بینایی بیانگر وجود نوعی ضایعه در قشر مغز یا زیر قشر مغز در یک نیمکره هستند. همی‌پارزی «حرکتی خالص» صورت، اندام فوقانی، و اندام تحتانی اغلب ناشی از وجود نوعی ضایعهٔ کوچک و متمایز در بازوی خلفی کپسول داخلی، پایک مغزی، یا بخش فوقانی پل مغزی است. برخی ضایعات ساقهٔ مغزی سبب ایجاد «فلج متقاطع» می‌شوند که شامل همی‌پارزی سمت مقابل و نشانه‌های مربوط به عصب جمجمه‌ای در همان طرف است **(فصل ٤٤٦)**. عدم وجود نشانه‌های عصب جمجمه‌ای یا ضعف صورت، بیانگر آن است که همی‌پارزی، ناشی از وجود ضایعه‌ای در بخش فوقانی نخاع گردنی است، به‌ویژه اگر با سندرم براون-سکارد همراه باشد **(فصل ٤٥٦)**.

همی‌پارزی حاد یا دوره‌ای معمولاً از ضایعات ساختمانی کانونی (به‌ویژه ضایعاتی که به‌سرعت گسترش می‌یابند) یا نوعی فرآیند التهابی نشأت می‌گیرد. *همی‌پارزی تحت‌حاد* که ظرف مدت چند روز یا چند هفته ایجاد می‌شود، می‌تواند ناشی از هماتوم تحت‌سخت‌شامه‌ای (ساب‌دورال)، اختلالات عفونی یا التهابی (مانند آبسهٔ مغزی، مننژیت یا گرانولوم قارچی، عفونت انگلی، اسکلروز متعدد، سارکوئیدوز)، یا نئوپلاسم‌های اولیه و متاستاتیک باشد. ایدز می‌تواند با همی‌پارزی تحت‌حاد ناشی از توکسوپلاسموز یا لنفوم اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی تظاهر کند. *همی‌پارزی مزمن* که ظرف مدت چند ماه رخ می‌دهد، معمولاً ناشی از نوعی نئوپلاسم یا ناهنجاری عروقی، هماتوم ساب‌دورال مزمن، یا نوعی بیماری اضمحلالی (دژنراتیو) است.

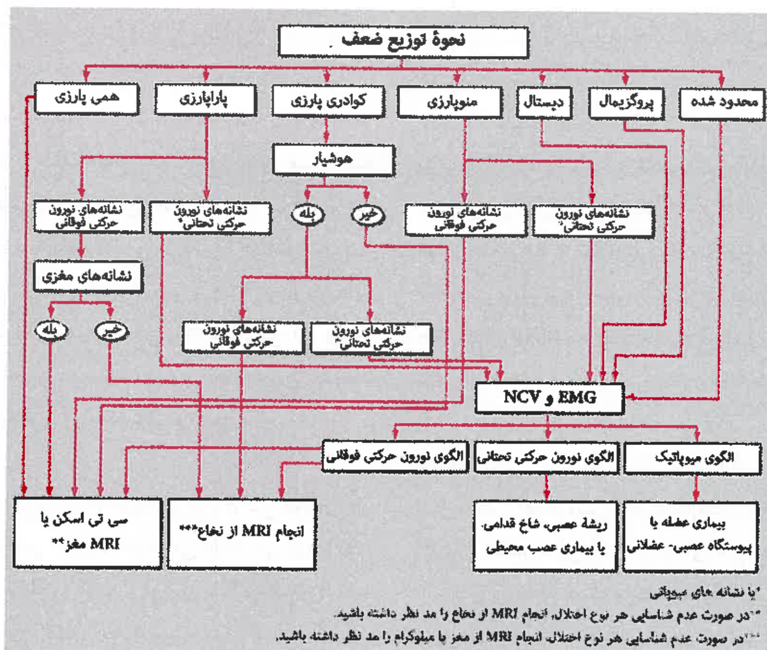
بررسی همی‌پارزی **(شکل ۳-۳۰)** با منشأ حاد، با انجام سی‌تی‌اسکن مغز و مطالعات آزمایشگاهی آغاز می‌شود. اگر نتیجهٔ سی‌تی‌اسکن، طبیعی باشد، یا در موارد تحت‌حاد یا مزمن همی‌پارزی، MRI مغز و یا نخاع گردنی (و از جمله فورامن ماگنوم) بسته به شرایط بالینی همراه انجام می‌شود.

پاراپارزی شایع‌ترین علت *پاراپارزی حاد*، ضایعهٔ داخل‌نخاعی است، ولی اگر اندام‌های تحتانی شل و فاقد رفلکس باشند، ممکن است در ابتدای امر مشخص نشود که خاستگاه آن، نخاع است. معهذا، معمولاً حس اندام‌های تحتانی از بین می‌رود که تراز فوقانی آن در تنه است؛ حس به‌صورت مجزا از بین می‌رود که بیانگر وجود سندرم نخاعی مرکزی **(فصل ٤٥٦)** است؛ یا افزایش رفلکس‌های اندام تحتانی دیده می‌شود که با طبیعی بودن رفلکس‌ها در اندام فوقانی همراه است. در تصویربرداری از نخاع **(شکل ۳-۳۰)** ممکن است ضایعات فشارنده، انفارکتوس (معمولاً با سالم ماندن حس عمقی)، فیستول‌های شریانی- وریدی یا سایر ناهنجاری‌های عروقی، یا میلیت عرضی دیده شوند **(فصل ٤٥٦)**.

بیماری‌های نیمکره‌های مغزی که سبب ایجاد پاراپارزی حاد می‌شوند، عبارت‌اند از ایسکمی شریان مغزی قدامی (افتادگی شانه نیز دیده می‌شود)، ترومبوز وریدی قشری یا سینوس ساژیتال فوقانی، و هیدروسفالی حاد.

پاراپارزی ممکن است از سندرم دُم اسب (برای مثال، متعاقب وارد آمدن تروما به کمر)، فتق دیسک در خط وسط، یا تومور درون‌نخاعی ناشی شود؛ اگرچه اسفنکترها اغلب مبتلا می‌شوند، ولی خم شدن مفصل هیپ نیز همانند حس بخش قدامی- جانبی ران‌ها اغلب سالم می‌ماند. به‌ندرت، پاراپارزی در اثر بیماری سلول شاخ قدامی با سرعت گسترش بالا (مانند عفونت با ویروس نیل غربی یا پولیوویروس)، نوروپاتی محیطی (مانند سندرم گیلن- باره؛ **فصل ٤٦٠**)، یا میوپاتی ایجاد می‌شود.

پاراپارزی اسپاستیک تحت‌حاد یا مزمن در اثر بیماری



شکل ۳-۳۰ **الگوریتم بررسی اولیهٔ بیمار دچار ضعف.** CT، توموگرافی کامپیوتری؛ EMG، الکترومیوگرافی؛ LMN، نورون حرکتی تحتانی؛ MRI، تصویربرداری با تشدید مغناطیسی؛ NCS، مطالعات هدایت عصبی؛ UMN، نورون حرکتی فوقانی.

نورون حرکتی فوقانی ایجاد می‌شود، و چنانچه با از بین رفتن حس در اندام تحتانی و درگیری اسفنکتر همراه باشد، باید وجود نوعی اختلال مزمن در نخاع را مد نظر داشت **(فصل ٤٥٦)**. در صورت وجود نشانه‌هایی از ابتلای نیمکرهٔ مغزی، وجود مننژیوم پاراساژیتال یا هیدروسفالی مزمن محتمل است. عدم وجود اسپاستیسیته در پاراپارزی طول کشیده، نشان می‌دهد که علت اصلی، میوپاتی یا آسیب نورون حرکتی تحتانی است.

بررسی‌ها معمولاً با MRI نخاع آغاز می‌شوند، ولی چنانچه نشانه‌های نورون حرکتی فوقانی با خواب‌آلودگی، سردرگمی، تشنج، یا سایر نشانه‌های اختلال نیمکرهٔ مغزی همراه باشند، MRI مغزی نیز باید انجام شود (و گاهی به‌عنوان بررسی اولیه). در مواردی که یافته‌های بالینی بیانگر وجود نوعی اختلال عصبی- عضلانی زمینه‌ای هستند، مطالعات الکتروفیزیولوژیک به تشخیص کمک خواهند کرد.

کوادری‌پارزی یا ضعف عمومی

ضعف عمومی می‌تواند از اختلالات دستگاه عصبی مرکزی یا از واحد حرکتی نشأت گیرد. اگرچه دو عبارت زیر اغلب به‌جای یکدیگر به‌کار می‌روند، ولی *کوادری‌پارزی* معمولاً هنگامی استفاده می‌شود که پزشک به وجود نوعی علت در نورون حرکتی فوقانی مشکوک باشد، و *ضعف عمومی* هنگامی به‌کار می‌رود که وجود بیماری در واحدهای حرکتی محتمل باشد. ضعف ناشی از اختلالات دستگاه عصبی مرکزی معمولاً با تغییراتی در هشیاری یا شناخت همراه بوده، با اسپاستیسیته، تشدید رفلکس‌ها، و اختلالات حسی نیز همراه است. اغلب علل عصبی- عضلانی ضعف عمومی، با عملکرد ذهنی طبیعی، هیپوتونی، و کاهش رفلکس‌های کشش عضلانی همراه هستند. علل عمدهٔ ضعف متناوب در **جدول ۲-۳۰** ذکر شده‌اند. بیمار دچار خستگی‌پذیری عمومی و بدون ضعف عینی ممکن است به سندرم خستگی مزمن مبتلا باشد (**فصل ٤٦٤e** را ببینید).

کوادری‌پارزی حاد کوادری‌پارزی که ظرف مدت چند دقیقه آغاز شده باشد، می‌تواند از اختلالات نورون حرکتی فوقانی (مثلاً ناشی از آنوکسی، هیپوتانسیون، ایسکمی ساقهٔ مغزی یا نخاع گردنی، تروما، و اختلالات متابولیک سیستمیک)، یا عضلات (اختلالات الکترولیتی، خطاهای مادرزادی خاصی در

جدول ۲-۳۰	علل ضعف عمومی دوره‌ای
۱. اختلالات الکترولیتی، مانند هیپوکالمی، هیپرکالمی، هیپرکلسیمی، هیپرناترمی، هیپوناترمی، هیپوفسفاتمی، هیپرمنیزیمی	
۲. اختلالات عضلانی	
الف. کانالوپاتی‌ها (فلج‌های دوره‌ای)	
ب. اختلالات متابولیک عضله (اختلال در مصرف کربوهیدرات یا اسید چرب؛ عملکرد غیر طبیعی میتوکندری)	
۳. اختلالات پیوستگاه عصبی- عضلانی	
الف. میاستنی گراو	
ب. سندرم میاستنیک لامبرت- ایتون	
۴. اختلالات دستگاه عصبی مرکزی	
الف. حملات ایسکمیک گذرای ساقهٔ مغزی	
ب. ایسکمی مغزی عمومی گذرا	
ج. اسکلروز متعدد	
۵. فقدان تلاش ارادی	
الف. اضطراب	
ب. درد یا ناراحتی	
ج. اختلال جسمانی‌سازی	

متابولیسم انرژی عضلات، توکسین‌ها، و فلج دوره‌ای) ناشی شود. آغاز کوادری‌پارزی ظرف مدت چند ساعت تا چند هفته می‌تواند علاوه بر علل فوق، از اختلالات نورون حرکتی تحتانی مانند سندرم گیلن- باره ناشی شود (فصل ۴٦٠).

در بیماران دچار کاهش سطح هشیاری، ارزیابی بیمار با سی‌تی‌اسکن مغز آغاز می‌شود. اگر نشانه‌های نورون حرکتی فوقانی وجود داشته ولی بیمار هشیار باشد، تست تشخیصی اولیه معمولاً MRI از نخاع گردنی است. اگر علت ضعف، نورون حرکتی تحتانی یا میوپاتی یا نامشخص باشد، رویکرد بالینی با مطالعات خونی جهت تعیین سطح آنزیم‌های عضلانی و الکترولیت‌ها و نیز با EMG و مطالعات هدایت عصبی آغاز می‌شود.

کوادری‌پارزی تحت‌حاد یا مزمن کوادری‌پارزی ناشی از بیماری نورون حرکتی فوقانی ممکن است ظرف مدت چند هفته تا چند سال و به‌علت میلوپاتی‌های مزمن، اسکلروز متعدد، تومورهای مغز یا نخاع، هماتوم‌های ساب‌دورال مزمن، و اختلالات عفونی، توکسیک، و متابولیک گوناگونی رخ دهد؛ ضمن آنکه ممکن است از بیماری نورون حرکتی تحتانی، نوعی نوروپاتی مزمن (که در آن ضعف در اغلب موارد، در سمت دیستال شدیدتر است)، یا ضعف میوپاتیک (معمولاً پروگزیمال) نیز ناشی شود.

در هنگامی که *کوادری‌پارزی* به‌صورت حاد در بیماران دچار کاهش سطح هشیاری ایجاد شده باشد، ارزیابی بیمار با سی‌تی‌اسکن مغز آغاز می‌شود. اگر نشانه‌های نورون حرکتی فوقانی به‌صورت حاد ایجاد شده ولی بیمار هشیار باشد، تست تشخیصی اولیه معمولاً MRI از نخاع گردنی است. در مواردی که شروع بیماری به‌صورت تدریجی باشد، اختلالات نیمکره‌های مغزی، ساقهٔ مغزی، و نخاع گردنی را می‌توان با روش‌های بالینی تشخیص داد، و تصویربرداری در وهلهٔ نخست از محل ابتلای مشکوک (به‌لحاظ بالینی) انجام می‌شود. اگر علت ضعف، نورون حرکتی تحتانی یا میوپاتی یا نامشخص باشد، تست‌های آزمایشگاهی جهت تعیین سطح آنزیم‌های عضلانی و الکترولیت‌ها و نیز EMG و مطالعات هدایت عصبی به تعیین محل فرآیند پاتولوژیک کمک می‌کنند.

منوپارزی

منوپارزی معمولاً از بیماری نورون حرکتی تحتانی (با یا بدون درگیری حسی هم‌زمان) ناشی می‌شود. ضعف ناشی از نورون حرکتی فوقانی گهگاه به‌صورت منوپارزی عضلات دیستال و عضلاتی غیر از عضلاتی که بر نیروی جاذبهٔ زمین عمل می‌کنند، تظاهر می‌کند. ضعف میوپاتیک به‌ندرت به یک اندام محدود است.

منوپارزی حاد اگر ضعف، عمدتاً در ناحیهٔ دیستال و از نوع نورون حرکتی فوقانی بوده و با اختلال حسی یا درد همراه نباشد، ایسکمی کانونی قشر مغز محتمل است (فصل ٤٤٦)؛ اقدامات تشخیصی احتمالی همان اقدامات مشابه برای همی‌پارزی حاد هستند. اختلال در حس و درد، معمولاً با ضعف حاد از نوع نورون حرکتی تحتانی همراه هستند؛ این ضعف معمولاً به یک عصب محیطی یا ریشهٔ عصبی واحد محدود بوده، ولی گهگاه از درگیری شبکهٔ عصبی مربوطه حکایت دارد. چنانچه ضعف از نوع نورون حرکتی تحتانی محتمل باشد، ارزیابی بیمار با EMG و مطالعات هدایت عصبی آغاز می‌شود.

منوپارزی تحت‌حاد یا مزمن ضعف و آتروفی که ظرف مدت چند هفته یا چند ماه رخ دهد، معمولاً از نورون حرکتی تحتانی نشأت می‌گیرد؛ و چنانچه با علایم حسی همراه باشد، وجود نوعی علت محیطی (عصب، ریشهٔ عصب، یا شبکهٔ عصبی) محتمل است؛ در غیر این‌صورت، باید بیماری سلول شاخ قدامی را مد نظر داشت. در هر دو حالت، انجام مطالعهٔ تشخیصی الکتریکی توصیه می‌شود. اگر ضعف، از نوع نورون حرکتی فوقانی باشد، ممکن است نوعی ضایعهٔ متمایز در قشر مغز (در شکنج پیش‌مرکزی) یا نخاع سبب ایجاد آن شده باشد، و تصویربرداری مناسب باید انجام گیرد.

ضعف دیستال درگیری دو یا چند اندام معمولاً بیانگر بیماری نورون حرکتی تحتانی یا عصب محیطی است. ضعف حاد بخش دیستال اندام تحتانی گهگاه از سندرم دُم اسب یا نوعی پلی‌نوروپاتی توکسیک حاد نشأت می‌گیرد. ضعف متقارن دیستال معمولاً ظرف مدت چند هفته، چند ماه، یا چند سال رخ داده، و چنانچه با کرخی همراه باشد، ناشی از نوروپاتی محیطی خواهد بود **(فصل ۴۵۹)**. بیماری سلول شاخ قدامی ممکن است از ناحیهٔ دیستال آغاز شده ولی معمولاً نامتقارن بوده و با کرخی همراه نیست **(فصل ۴۵۲)**. به‌ندرت، میوپاتی‌ها با ضعف دیستال تظاهر می‌کنند **(فصل ٤٦٢e)**. انجام مطالعات تشخیصی الکتریکی به تعیین محل اختلال کمک می‌کنند **(شکل ۳-۳۰)**.

ضعف پروگزیمال میوپاتی اغلب سبب ایجاد ضعف در عضلات کمربند لگنی یا شانه‌ای می‌شود **(فصل ٤٦٢e)**. بیماری‌های پیوستگاه عصبی- عضلانی مانند میاستنی گراو **(فصل ٤٦١)** ممکن است با ضعف متقارن در ناحیهٔ پروگزیمال تظاهر کنند که اغلب با افتادگی پلک، دوبینی، و ضعف بولبار همراه بوده و شدت آن در طول روز نوسان دارد. در بیماری سلول شاخ قدامی، ضعف پروگزیمال معمولاً نامتقارن است، ولی چنانچه ماهیت خانوادگی داشته باشد، می‌تواند متقارن باشد. گزگز با هیچ‌یک از این بیماری‌ها همراه نیست. ارزیابی بیمار معمولاً با تعیین سطح کرئاتین کیناز سرم و مطالعات الکتروفیزیولوژیک آغاز می‌شود.

ضعف با توزیع محدود ضعف ممکن است در هیچ‌یک از الگوهای مزبور جای نگرفته، و برای مثال، به عضلات بولبار، خارج چشمی، یک نیمهٔ صورت، یا تنفسی محدود باشد. ضعف محدود اگر یک‌طرفه باشد، معمولاً از بیماری عصب محیطی یا نورون حرکتی تحتانی نشأت می‌گیرد (مانند آنچه در فلج صورت دیده می‌شود). ضعف بخشی از یک اندام معمولاً از نوعی ضایعهٔ عصب محیطی مانند نوروپاتی به‌دلیل گیر افتادن عصب ناشی می‌شود. ضعف نسبتاً متقارن عضلات بولبار یا خارج چشمی معمولاً از نوعی میوپاتی **(فصل ٤٦٢e)** یا اختلال در پیوستگاه عصبی- عضلانی **(فصل ٤٦١)** نشأت می‌گیرد. فلج دوطرفهٔ صورت همراه با فقدان رفلکس، بیانگر سندرم گیلن- باره است **(فصل ٤٦٠)**. تشدید ضعف نسبتاً متقارن به‌دنبال خستگی، وجه مشخصهٔ اختلالات پیوستگاه عصبی- عضلانی است. ضعف بولبار نامتقارن معمولاً از بیماری نورون حرکتی ناشی می‌شود. ضعف محدود به عضلات تنفسی ناشایع بوده و معمولاً به‌دلیل بیماری نورون حرکتی، میاستنی گراو، یا پلی‌میوزیت/ درماتومیوزیت ایجاد می‌شود **(فصل ۳۸۸)**.

۳۱ کرخی، گزگز، و از بین رفتن حس

Michael J. Aminoff

حس پیکری طبیعی، بیانگر وجود یک فرآیند پایش پیوسته است که تحت شرایط معمول، بخش اندکی از آن به سطح هشیاری منتقل می‌شود. در نقطهٔ مقابل، اختلال در حس، به‌ویژه هنگامی که به‌صورت دردناک تجربه می‌شود، هشداردهنده بوده و توجه بیمار را کاملاً به خود جلب می‌کند. پزشکان باید قادر باشند حس‌های غیر طبیعی را بسته به اینکه چگونه شرح داده می‌شوند، تشخیص دهند، نوع و خاستگاه احتمالی آنها را بدانند، و از اثرات آنها آگاه باشند. **درد به‌صورت جداگانه در فصل ۱۸ شرح داده شده است.**

علایم مثبت و منفی

علایم حسی غیر طبیعی را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: مثبت و منفی. علامت مثبت سرنمون، گزگز (سوزن- سوزن شدن) است؛ سایر پدیده‌های حسی مثبت شامل خارش و حس‌های تغییریافته‌ای هستند که تحت عنوان درد سوزنی، درد نواری، درد شبه‌برق‌گرفتگی، درد مبهم، حس خنجری، پیچش، کشش، فشردگی، سوزش، پارگی، الکتریکی، یا خام توصیف می‌شوند. چنین علایم معمولاً دردناک هستند.

پدیده‌های مثبت معمولاً به‌دلیل مجموعه‌ای متوالی از تکانه‌هایی ایجاد می‌شوند که در نقاطی با آستانهٔ کاهش‌یافته یا تحریک‌پذیری افزایش‌یافته در امتداد مسیر حسی محیطی یا مرکزی تولید می‌شوند. ماهیت و شدت این حس غیر طبیعی، به تعداد، سرعت، زمان‌بندی، و نحوهٔ توزیع تکانه‌های نابجا و نوع و عملکرد بافت عصبی که از آنها نشأت می‌گیرند بستگی دارد. از آنجایی که پدیده‌های مثبت بیانگر افزایش فعالیت در مسیرهای حسی هستند، الزاماً با کاهش (یا از بین رفتن) حس در معاینهٔ بالینی همراه نیستند.

پدیده‌های منفی بیانگر از بین رفتن عملکرد حسی بوده و وجوه مشخصهٔ آنها عبارت‌اند از کاهش یا فقدان احساس (که اغلب به‌صورت کرخی تجربه می‌شود) و یافته‌های غیر طبیعی در معاینهٔ حسی و در اختلالاتی که بر حس محیطی تأثیر می‌گذارند، احتمالاً پیش از آنکه بتوان نوعی کاهش حس را در معاینهٔ بالینی نشان داد، حداقل نیمی از آکسون‌های آورانی که به یک نقطهٔ خاص عصب می‌دهند، از بین رفته‌اند یا عملکرد خود را از دست داده‌اند. مع‌هذا، اگر سرعت این از بین رفتن آهسته باشد، بیمار ممکن است متوجه فقدان حس پوست نشده باشد، و مشخص ساختن آن در معاینهٔ بالینی نیز دشوار خواهد بود، هرچند هنوز چند رشتهٔ حسی معدود دارای عملکرد هستند؛ اگر این از بین رفتن، سریع رخ دهد، هم پدیده‌های مثبت و هم پدیده‌های منفی معمولاً بارز هستند. درجات بدون علامت از اختلال عملکرد حسی را می‌توان با مطالعات هدایت عصبی حسی یا پتانسیل‌های برانگیختهٔ پیکری- حسی آشکار ساخت (فصل ۴۴۲e).

با وجود آنکه علایم حسی ممکن است مثبت یا منفی باشند، نشانه‌های حسی در معاینهٔ بالینی همواره معیاری برای سنجش پدیده‌های منفی هستند.

واژه‌شناسی

پارستزی‌ها و دیس‌استزی‌ها، عباراتی کلی هستند که برای اشاره به علایم حسی مثبت به‌کار می‌روند. واژهٔ *پارستزی‌ها* معمولاً به گزگز یا حس سوزن- سوزن‌شدن اشاره دارد، ولی می‌تواند شامل انواع گوناگونی از سایر حس‌های غیر طبیعی (به‌غیر از درد) نیز باشد؛ و گاهی نیز بیانگر آن است که این حس‌های غیر طبیعی، خودبخود درک می‌شوند. واژهٔ کلی‌تر *دیس‌استزی‌ها*، به تمامی انواع حس‌های غیرطبیعی (و ازجمله حس‌های دردناک) اشاره دارد، خواه در این میان محرکی مشهود باشد یا نباشد.

مجموعهٔ دیگری از عبارات، به آن دسته از اختلالات حسی اشاره دارند که در معاینهٔ بالینی کشف می‌شوند. *هیپستزی* یا *هیپواستزی* به کاهش حس پوست نسبت به نوع خاصی از آزمایش مانند فشار، لمس سطحی، و محرک‌های سرد یا گرم اشاره دارد؛ *آنستزی*، بر فقدان کامل حس پوست نسبت به همان نوع محرک‌ها به‌علاوهٔ فرو کردن سوزن اطلاق می‌شود؛ و *هیپالژزی* یا *آنالژزی*، به کاهش یا فقدان درک درد اشاره دارد. *هیپراستزی* به‌معنای درد یا افزایش حساسیت در پاسخ به لمس است. به‌همین ترتیب، *آلودینی* بیانگر وضعیتی است که در آن، محرک غیر دردناک پس از آنکه درک می‌شود، به‌صورت دردناک و حتی طاقت‌فرسا تجربه می‌شود. نمونه‌ای از این حالت، ایجاد حس دردناک پس از قرار دادن دیاپازن در حال ارتعاش بر روی پوست بدن است. *هیپرآلژزی* بیانگر درد شدید در پاسخ به یک محرک مختصر دردناک بوده، و واژهٔ *هیپرپاتی* که واژهٔ کلی‌تری است، تمامی پدیده‌های شرح داده شده به‌وسیلهٔ هیپراستزی، آلودینی، و هیپرآلژزی را دربرمی‌گیرد. در هیپرپاتی، آستانهٔ محرک حسی افزایش می‌یابد و درک با تأخیر صورت می‌پذیرد، ولی هنگامی احساس می‌شود، بیش از حد دردناک است.

آن دسته از اختلالات حس عمقی که از دوک‌های عضلانی، تاندون‌ها، و مفاصل نشأت می‌گیرند، بر حس عمقی (حس وضعیت) تأثیر می‌گذارند. تظاهرات مربوط به این اختلالات عبارت‌اند از عدم تعادل (به‌ویژه در هنگام بسته بودن چشم‌ها یا قرار گرفتن فرد در تاریکی)، دست و پا چُلُفتگی در انجام حرکات دقیق، و بی‌ثباتی در هنگام راه‌رفتن که روی‌هم‌رفته، *آتاکسی حسی* نامیده می‌شوند. سایر یافته‌های به‌دست آمده در معاینهٔ بالینی معمولاً (ولی نه همیشه) شامل کاهش یا فقدان حس ارتعاش و موقعیت مفصل و فقدان

رفلکس‌های تاندونی عمقی در اندام‌های مبتلا هستند. نشانهٔ رومبرگ، مثبت بوده، که بدین مفهوم است که هرگاه از بیمار درخواست می‌شود که پاهای خود را به‌یکدیگر بچسباند و چشمانش را ببندد و در همین حالت بایستد، وی به‌شدت به‌یک طرف خم شده یا پرت می‌شود. در مراحل شدید آوران‌زدایی در حس عمقی، بیمار نمی‌تواند بدون کمک بایستد یا راه برود یا حتی بدون حمایت، بنشیند. حرکات غیرارادی مداوم (*آتتوز کاذب*) نیز در دست‌ها و انگشتانی که به سمت خارج کشیده شده‌اند، دیده می‌شوند (به‌ویژه در هنگامی که چشم‌ها بسته باشند).

آناتومی حس

گیرنده‌های پوستی بر حسب نوع محرکی که آنها را به بهترین نحو تحریک می‌کند، تقسیم‌بندی می‌شوند، و شامل انواع زیر هستند: پایانه‌های عصبی برهنه (گیرنده‌های درد، که به محرک‌های آسیب‌رسان به بافت پاسخ می‌دهند، و گیرنده‌های حرارتی، که به محرک‌های حرارتی غیر آسیب‌رسان پاسخ می‌دهند)؛ و پایانه‌های کپسول‌دار (انواع گوناگونی از گیرندهٔ مکانیکی، که به‌وسیلهٔ تغییر شکل فیزیکی پوست فعال می‌شوند). هر نوع گیرنده، دارای حساسیت‌هایی مخصوص به‌خود نسبت به محرک‌های خاص، اندازه و میزان تمایز حوزهٔ گیرندگی، و کیفیت سازگاری است.

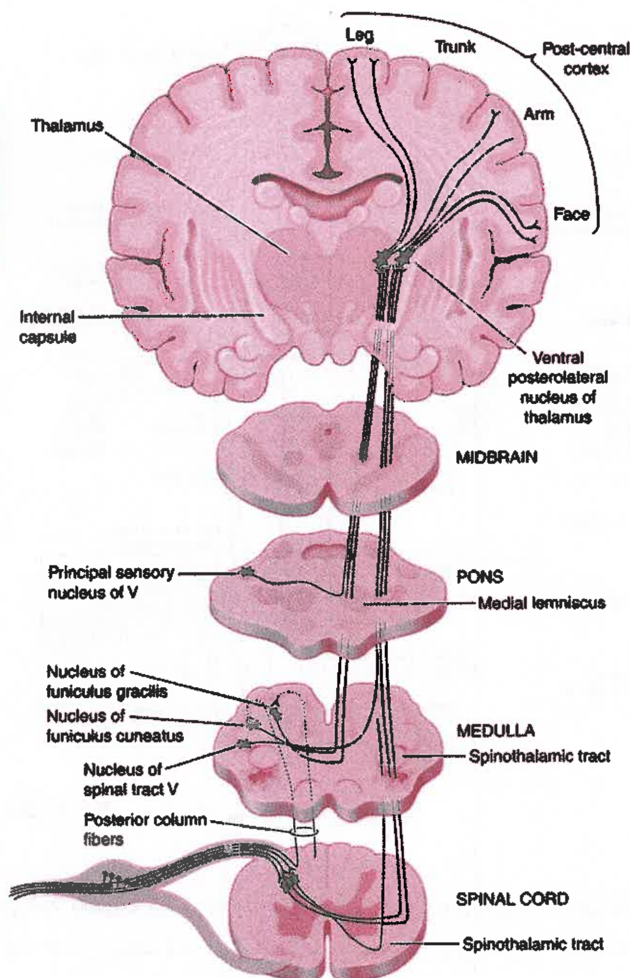
رشته‌های آوران در تنه‌های عصبی محیطی، ریشه‌های پشتی را طی کرده و وارد شاخ پشتی نخاع می‌شوند (شکل ۱-۳۱). از اینجا، بخش‌های چندسیناپسی رشته‌های نازک‌تر (بدون میلین و میلین‌دار نازک) که عمدتاً انتقال درد، خارش، حساسیت به حرارت، و لمس را برعهده دارند، تقاطع کرده و در ستون‌های قدامی و جانبی سمت مقابل نخاع صعود کرده و پس از عبور از ساقهٔ مغزی، به هستهٔ شکمی- خلفی- جانبی (VPL) در تالاموس رسیده و در نهایت به شکنج پس‌مرکزی قشر آهیانه منتهی می‌شوند (فصل ۱۸). این مسیر، همان مسیر *نخاعی- تالاموسی (اسپاینوتالامیک)* یا *سیستم قدامی- جانبی* است. رشته‌های بزرگ‌تر، که که انتقال حس لمس و وضعیت و حس حرکت را برعهده دارند، در ستون‌های خلفی و خلفی- جانبی همان سمت از نخاع صعود کرده و نخستین سیناپس خود را در هستهٔ گراسیل یا کونئیت در بخش تحتانی بصل‌النخاع انجام می‌دهند. آکسون نورون‌های ردهٔ دوم، تقاطع کرده و در دستهٔ میانی یا medial lemniscus (که در سمت میانی بصل‌النخاع واقع است) و نیز در پوش (تگمنتوم) در پل مغزی و مغز میانی صعود کرده و در هستهٔ VPL سیناپس می‌کنند؛ نورون‌های ردهٔ سوم، هم به قشر آهیانه‌ای و هم به سایر نواحی قشری منتهی می‌شوند. این سیستم متشکل از رشته‌های ضخیم‌تر، *مسیر ستون خلفی- دستهٔ میانی* (یا به‌اختصار، مسیر دسته‌ای) نامیده می‌شود. اگرچه نوع و وظیفهٔ رشته‌های تشکیل‌دهندهٔ سیستم‌های نخاعی- تالاموسی و دسته‌ای، تقریباً به‌خوبی شناخته شده‌اند، ولی بسیاری از رشته‌های دیگر، به‌ویژه رشته‌های مرتبط با لمس، فشار، و حس وضعیت، با الگویی کاملاً منتشر و پراکنده چه در همان سمت و چه در سمت مقابل در ربع‌های قدامی- جانبی نخاع صعود می‌کنند. این امر توجیه می‌کند که چرا ضایعهٔ کامل ستون‌های خلفی نخاع، می‌تواند در معاینهٔ بالینی با اختلالات حسی مختصری همراه باشد.

مطالعات هدایت عصبی و بیوپسی عصب، روش‌های مهم بررسی دستگاه عصبی محیطی هستند، ولی این روش‌ها نمی‌توانند عملکرد یا ساختمان گیرنده‌های پوشتی و پایانه‌های آزاد عصبی و یا عملکرد یا ساختمان رشته‌های عصبی بدون میلین یا حاوی میلین نازک در تنه‌های عصبی را ارزیابی کنند. از بیوپسی پوست می‌توان برای ارزیابی این ساختمان‌ها در درم و اپیدرم استفاده کرد.

معاینهٔ بالینی حس

اجزای اصلی معاینهٔ حس، عبارت‌اند از آزمون‌های حس اولیه (درد، لمس، ارتعاش، وضعیت مفصل، و حس حرارت) (جدول ۱-۳۱). فرد معاینه‌کننده باید به پاسخ‌های بیمار متکی باشد، و همین امر، سبب پیچیدگی تفسیر می‌شود. به‌علاوه، معاینه در برخی بیماران ممکن است محدود شود. برای مثال در بیمار دچار بُهت، معاینهٔ حسی فقط به مشاهدهٔ سرعت پس‌کشیدن عضو در پاسخ به نیشگون یا هر محرک دردناک دیگر محدود است. مقایسهٔ پاسخ‌ها در دو سمت بدن، الزامی است. در فردی که هشیار است ولی همکاری نمی‌کند، معاینهٔ حس پوستی ممکن است مقدور نباشد، ولی با مشاهدهٔ بهترین سطح عملکرد بیمار در انجام حرکاتی که مستلزم تعادل و دقت هستند، می‌توان به ایده‌ای از عملکرد حس عمقی دست یافت.

در بیماران دچار شکایات حسی، بررسی باید از مرکز ناحیهٔ مبتلا آغاز شده و تا هنگامی که حس به صورت طبیعی درک

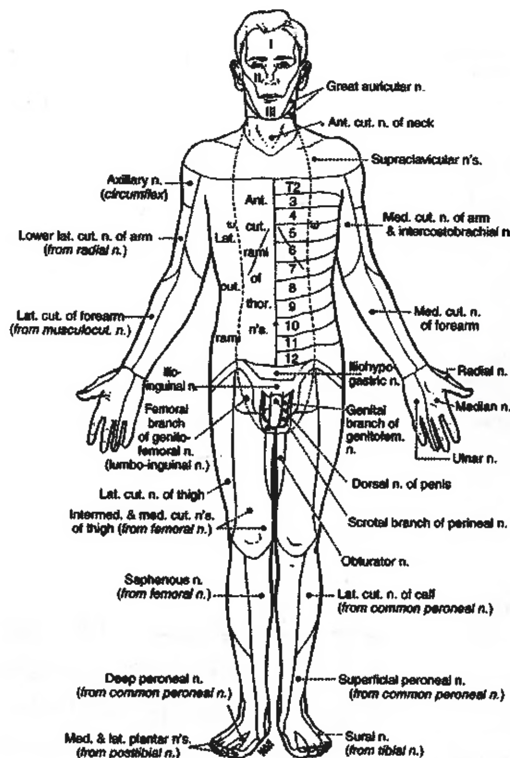


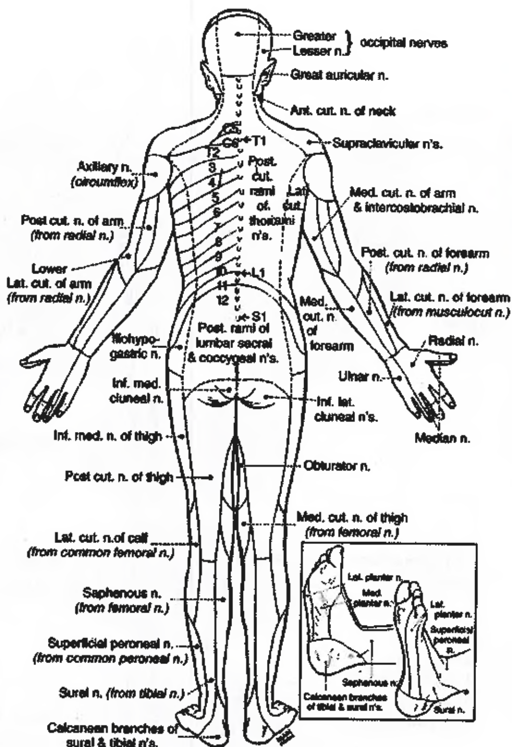
شکل ۱-۳۱ مسیرهای پیکری- حسی اصلی. مسیر نخاعی- تالاموسی (درد، حس حرارت) و سیستم ستون خلفی- دسته‌ای (لمس، فشار، وضعیت مفصل) نشان داده شده‌اند. خروجی‌هایی از ستون قدامی- جانبی صعودی (مسیر نخاعی- تالاموسی) به هسته‌های واقع در بصل‌النخاع، پل مغزی، و مزانسفال و پایانه‌های هسته‌ای این مسیر، نشان داده شده‌اند.

جدول ۱-۳۱ بررسی حس اولیه

حس	ابزار بررسی	پایانه‌های فعال شده	اندازهٔ رشته‌ها	مسیر مرکزی
درد	نوک سوزن	گیرنده‌های درد پوست	نازک	نخاعی- تالاموسی، و نیز D
حرارت، گرما	جسم فلزی سرد	گیرنده‌های حرارتی پوست برای گرما	نازک	نخاعی- تالاموسی
حرارت، سرما	جسم فلزی گرم	گیرنده‌های حرارتی پوست برای سرما	نازک	نخاعی- تالاموسی
لمس	پنبهٔ تابیده، برس ظریف	گیرنده‌های مکانیکی پوست، و نیز پایانه‌های برهنه	نازک و ضخیم	Lem، و نیز D و نخاعی- تالاموسی
ارتعاش	دیاپازن ۱۲۸ هرتز	گیرنده‌های مکانیکی، به‌ویژه جسمک‌های پاچینی	ضخیم	Lem، و نیز D
وضعیت مفصل	حرکات نافعال مفاصل خاص	کپسول مفصلی و پایانه‌های تاندونی، دوک‌های عضلانی	ضخیم	Lem، و نیز D

علایم اختصاری: D، رشته‌های صعودی منتشر در ستون‌های قدامی- جانبی همان سمت و سمت مقابل؛ Lem، ستون خلفی و رشته‌های دسته‌ای، در همان سمت.

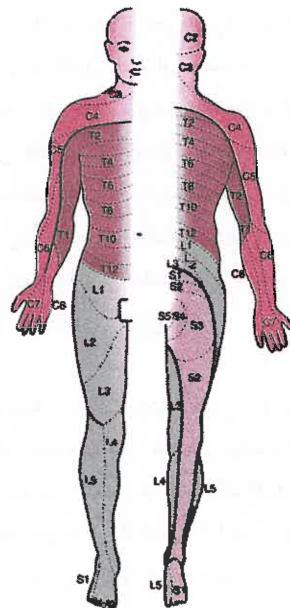




شکل ۲-۳۱ حوزه‌های پوستی اعصاب محیطی.

می‌شود، به‌صورت شعاعی به اطراف ادامه یابد. نحوهٔ توزیع هر گونه اختلال تعریف شده و با قلمرو عصب محیطی و ریشهٔ مربوطه مقایسه می‌شود **(شکل‌های ۲-۳۱ و ۳-۳۱)**. برخی بیماران با انواعی از علایم حسی مراجعه می‌کنند که به یک نقطهٔ آناتومیک خاص قابل انتساب نبوده و با در معاینهٔ بالینی با هیچ اختلال دیگری همراه نیستند یا آنکه مواردی از تناقض آشکار را بروز می‌دهند. در این صورت، فرد معاینه‌کننده باید بررسی کند که آیا این علایم حسی، شکل دیگری از درخواست برای کمک در زمینهٔ مشکلات روان‌شناختی یا موقعیتی هستند یا خیر. معاینهٔ حسی بیماری که فاقد هرگونه شکایت نورولوژیک است، می‌تواند مختصر و شامل بررسی نوک سوزن، لمس، و ارتعاش در دست‌ها و پاها به همراه ارزیابی نحوهٔ ایستادن و راه‌رفتن (و از جمله مانور رومبرگ) باشد **(فصل ۴۳۸)**. ارزیابی نحوهٔ ایستادن و راه‌رفتن، یکپارچگی سیستم‌های حرکتی و مخچه‌ای را نیز بررسی می‌کند.

حس اولیه حس درد معمولاً با استفاده از یک سوزن پاکیزه که متعاقباً دور انداخته می‌شود، بررسی می‌شود. از بیمار درخواست می‌شود که چشمانش را ببندد و بر درد سوزنی یا کیفیت ناخوشایند محرک مربوطه تمرکز کند (و نه فقط بر حس فشار یا لمسی که ایجاد می‌شود). نحوهٔ توزیع هیپالژزی باید با حرکت به‌صورت شعاعی از هیپالژزیک‌ترین نقطه، تعیین شود. بهترین روش برای بررسی حس حرارت (هم گرما و هم سرما)، استفاده از ظروف کوچک محتوی آب با دمای مورد نظر است. روش دیگر برای بررسی حس سرما، تماس یک جسم فلزی مانند دیاپازن دارای دمای اتاق با پوست است. برای بررسی دماهای گرم، می‌توان دیاپازن یا هر جسم فلزی دیگری را زیر آب گرم با دمای مورد نظر گرفت و سپس از آن استفاده کرد. دقت سرما و گرما باید هر دو بررسی شود، زیرا گیرنده‌های مختلفی به هر یک از این دو پاسخ می‌دهند. حس لمس معمولاً با استفاده از پنبهٔ تابیده یا بُرس ظریف تهیه شده از موی شتر بررسی می‌شود، تا فشار بر روی پوست به حداقل ممکن برسد.



شکل ۳-۳۱ توزیع ریشه‌های نخاعی حسی بر روی سطح بدن (درماتوم‌ها).

به‌طور کلی، بهتر است از آزمودن لمس بر روی پوست حاوی مو خودداری شود، زیرا پایانه‌های حسی فراوانی در اطراف هر فولیکول مو وجود دارند. بیمار باید با چشمان بسته مورد بررسی قرار گیرد، و باید به‌محض احساس محرک مربوطه، اعلام کرده و محل آن را ذکر کند.

بررسی وضعیت مفصل، معیاری است از حس عمقی. در حالی که چشمان بیمار بسته است، وضعیت مفصل در مفصل بند دیستال انگشت شست پا و سایر انگشتان پا، انگشت مورد نظر، از دو سمت کنار و از ناحیهٔ دیستال مفصلی که بررسی می‌شود، در دست فرد معاینه‌کننده گرفته شده و در حالی که مفاصل پروگزیمال‌تر ثابت نگه‌داشته می‌شوند، به‌صورت نافعال حرکت داده می‌شود- بیمار، تغییر در وضعیت یا جهت حرکت را بیان می‌کند. اگر بیمار، در ذکر وضعیت یا جهت حرکت مرتکب خطا شود، مفاصل پروگزیمال‌تر بررسی می‌شوند. بررسی حس وضعیت مفصل پروگزیمال (عمدتاً در مفصل شانه)، بدین ترتیب انجام می‌گیرد که از بیمار درخواست می‌شود دو انگشت سبابهٔ خود را در حالی که اندام‌های فوقانی را باز کرده و چشمانش بسته‌اند، به یکدیگر برساند. افراد طبیعی می‌توانند این اقدام را به درستی و با خطاهایی معادل حداکثر ۱ سانتی‌متر انجام دهند.

حس ارتعاش با استفاده از دیاپازنی که در فرکانس ۱۲۸ هرتز در نوسان است بررسی می‌شود. حس ارتعاش بر روی نقاط استخوانی بررسی شده و بررسی آن از سمت دیستال آغاز می‌شود؛ به‌طوری‌که در پاها، بر روی سطح پشتی بند دیستال انگشت شست پا و دو قوزک، و در دست‌ها، بر روی سطح پشتی بند دیستال انگشتان بررسی می‌شود. در صورت مشاهدهٔ هرگونه اختلال در این زمینه، مفاصل پروگزیمال‌تر بررسی می‌شوند. آستانهٔ حس ارتعاش در نقاط یکسانی از بیمار و فرد معاینه‌کننده را می‌توان با یکدیگر مقایسه کرد تا به‌عنوان شاهد عمل کنند.

بررسی کمی حس امروزه ابزارهای کارآمدی برای بررسی حس وجود دارند. بررسی کمی حس به‌ویژه برای بررسی متوالی حس پوست در کارآزمایی‌های بالینی مفید است. گسترده‌ترین کاربرد این ابزارها، همانا بررسی آستانهٔ لمس و ارتعاش و حس حرارت است.

حس قشری شایع‌ترین آزمون‌های مورد استفاده برای بررسی عملکرد قشر مغز، عبارت‌اند از تمایز بین دو نقطه، تعیین محل لمس، و تحریک دوطرفهٔ هم زمان و نیز آزمون‌های مربوط به حس نوشتار و ادراک سه‌بُعدی. اختلالات مشاهده شده در این آزمون‌های حسی، در صورت طبیعی بودن حس اولیه در بیماری که هشیار بوده و از همکاری لازم برخوردار است، بیانگر وجود ضایعه‌ای در قشر آهیانه‌ای یا رشته‌های تالاموسی- قشری است. اگر حس اولیه تغییر یافته باشد، این عملکردهای قشری تمایزدهنده نیز معمولاً غیر طبیعی خواهند بود. در این میان، لازم است همواره مقایسه‌ای میان نقاط متناظری از هر دو سمت بدن انجام گیرد، زیرا اختلال ناشی از یک ضایعهٔ آهیانه‌ای خاص، احتمالاً یک‌طرفه خواهد بود.

تمایز بین دو نقطه، با استفاده از پرگارهای ویژه‌ای بررسی می‌شود که فاصلهٔ بین دو نوک آنها می‌تواند از ۲ میلی‌متر تا چند سانتی‌متر متغیر باشد؛ این پرگارها باید به‌طور همزمان بر روی محل مورد نظر گذارده شوند. فرد طبیعی می‌تواند حدود ۳ میلی‌متر فاصله بین دو نقطه را بر روی نوک انگشتان خود تشخیص دهد.

تعیین محل لمس، با اعمال فشاری مختصر با استفاده از نوک انگشت معاینه‌کننده یا کاموای تابیده انجام می‌شود؛ بیمار، در حالی‌که چشمانش بسته است، باید بتواند محل لمس شدن را

شناسایی کند. برای تعیین اینکه آیا درک لمس همواره در یک طرف مختل است یا خیر (*خاموش‌سازی* یا *غفلت*)، فرد معاینه‌کننده باید *تحریک دوطرفهٔ همزمان* در نقاط متناظر (مثلاً، پشت هر دو دست) را انجام دهد. حس *نوشتار*، به توانایی بیمار (با چشمان بسته) در تشخیص حروف یا اعدادی اشاره دارد که توسط نوک انگشت فرد معاینه‌کننده بر روی کف دست وی نوشته می‌شود. در اینجا نیز مقایسهٔ بین دو طرف از اهمیت بسیاری برخوردار است. عدم توانایی در تشخیص اعداد یا حروف، عدم حس *نوشتار* نام دارد.

ادراک سه‌بُعدی به توانایی شناسایی اجسام رایج از طریق لمس کردن، و تشخیص شکل، جنس، و اندازهٔ آنها اطلاق می‌شود. بهترین اقلام مورد استفاده در این زمینه عبارت‌اند از کلید، گیرهٔ کاغذ، و سکه. بیماران دارای ادراک سه‌بُعدی طبیعی باید بدون نگاه کردن قادر باشند سکهٔ ۱۰ سنتی را از سکهٔ یک سنتی و سکهٔ ۵ سنتی را از سکهٔ ۲۵ سنتی افتراق دهند. بیماران باید در هر لحظه از زمان، جسم مورد نظر را فقط با یک دست لمس کنند. اگر آنان نتوانند این جسم را با استفاده از یک دست شناسایی کنند، باید جسم را جهت مقایسه، در دست دیگر قرار داد. افرادی که نمی‌توانند سکه و اجسام رایج را با یک دست شناسایی کرده ولی قادر باشند همان سکه یا اجسام را با دست دیگر شناسایی کنند، دچار *عدم ادراک سه‌بُعدی* در دست غیرطبیعی هستند.

تعیین محل اختلالات حسی

علایم و نشانه‌های حسی می‌توانند از ضایعاتی در سطوح بسیار متفاوتی از دستگاه عصبی (از قشر آهیانه‌ای تا گیرندهٔ حسی محیطی) ناشی شوند. توجه به ماهیت و نحوهٔ توزیع آنها مهم‌ترین روش برای تعیین خاستگاه آنها قلمداد می‌شود. وسعت، شکل ظاهری، تقارن، کیفیت، و شدت آنها، یافته‌های کلیدی در این زمینه هستند.

تفسیر دیس‌استزی‌های فاقد یافته‌های حسی در معاینهٔ بالینی، دشوار است. دیس‌استزی‌های همراه با گزگز که توزیعی انتهایی دارند (دست‌ها و پاها) می‌توانند خاستگاهی سیستمیک داشته (مثلاً ثانویه به هیپرونتیلاسیون) و یا در اثر داروهایی مانند استازولامید ایجاد شوند. دیس‌استزی‌های دیستال می‌توانند از وقایع زودهنگام در پلی‌نوروپاتی‌های در حال ایجاد بوده، یا هشدار دهندهٔ نوعی میلوپاتی مانند میلوپاتی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} نیز باشند. گاهی دیس‌استزی‌های دیستال فاقد هر گونه مبنای قابل شناسایی هستند. در نقطهٔ مقابل، دیس‌استزی‌هایی که نحوهٔ توزیع‌شان با نحوهٔ توزیع یک ساختار عصبی محیطی خاص مرتبط است، بیانگر وجود ضایعه‌ای در همان محل هستند. برای مثال، دیس‌استزی‌های محدود به انگشت پنجم و نیمهٔ مجاور از انگشت چهارم در یک دست، به‌نحوی قابل اعتماد به وجود اختلالی در عصب اولنار اشاره دارند که شایع‌ترین محل آن، آرنج است.

عصب و ریشه در ضایعات کانونی تنهٔ عصبی، محل اختلالات حسی به‌سهولت قابل شناسایی بوده، و این ضایعات معمولاً دارای حدودی متمایز هستند **(شکل‌های ۲-۳۱ و ۳-۳۱)**. ضایعات ریشه‌ای («رادیکولر») اغلب با درد عمقی در امتداد مسیر تنهٔ عصبی مربوطه همراه هستند. با فشرده شدن ریشهٔ پنجم کمری (L5) یا ریشهٔ اول خاجی (S1)، مثلاً در اثر پارگی دیسک بین‌مهره‌ای، سیاتیکا (درد رادیکولر مرتبط با تنهٔ عصب سیاتیک) یک تظاهر شایع است **(فصل ۲۲)**. در ضایعه‌ای که یک ریشهٔ واحد را درگیر می‌سازد، اختلالات حسی ممکن است وجود نداشته یا در حداقل ممکن باشند، زیرا هم‌پوشانی گسترده‌ای میان قلمرو ریشه‌های مجاور وجود دارد.

منونوروپاتی‌های منفرد می‌توانند سبب ایجاد علایمی در ورای قلمروی عصب‌رسانی عصب مربوطه شوند، ولی اختلالات مشاهده شده در معاینهٔ بالینی معمولاً به حدود آناتومیک مربوطه محدود هستند. در منونوروپاتی‌های متعدد، علایم و نشانه‌ها در قلمروهای متمایزی رخ می‌دهند که توسط اعصاب منفرد و متفاوتی عصب‌رسانی می‌شوند و- با افزایش تعداد عصب‌های درگیر- می‌توانند در صورت آمیختن با یکدیگر، نوعی پلی‌نوروپاتی را شبیه‌سازی کنند. در پلی‌نوروپاتی‌ها، اختلالات حسی معمولاً درجه‌بندی شده بوده، در ناحیهٔ دیستال مشاهده شده، و توزیعی متقارن دارند **(فصل ۴۵۹)**. دیس‌استزی‌ها و متعاقباً کرخی، در انگشتان پا شروع شده و به‌صورت متقارن صعود می‌کنند. هنگامی که دیس‌استزی‌ها به زانوها می‌رسند، معمولاً در نوک انگشتان نیز ایجاد شده‌اند. این فرآیند به طول عصب وابسته بوده، و اختلال مربوطه اغلب از نوع «دستکش-جورابی» توصیف می‌شود. درگیری هر دو دست و هر دو پا در ضایعات بخش فوقانی نخاع گردنی یا ساقهٔ مغزی رخ می‌دهد، ولی در این صورت ممکن است بتوان تراز فوقانی اختلال حسی

مربوطه را در تنه مشاهده کرد، و شواهد دیگری از نوعی ضایعهٔ مرکزی (مانند درگیری اسفنکتر یا نشانه‌های ضایعهٔ نورون حرکتی فوقانی) نیز ممکن است وجود داشته باشند (فصل ۳۰).

اگرچه اکثر پلی‌نوروپاتی‌ها، تمام– حسی بوده و تمامی جنبه‌های حس را درگیر می‌سازند، ولی اختلال عملکرد حسی انتخابی متناسب با قطر رشتهٔ عصبی ممکن است رخ دهد. وجوه مشخصهٔ پلی‌نوروپاتی در رشته‌های نازک عبارت‌اند از دیس‌استزی‌های سوزشی و دردناک همراه با کاهش حس حرارت و حس نوک سوزن، ولی حفظ شدن حس عمقی، عملکرد حرکتی، و رفلکس‌های تاندونی عمقی. لمس به‌صورتی متفاوت مبتلا می‌شود؛ اگر لمس سالم باقی بماند، الگوی حسی مربوطه دارای ماهیت *انفکاک* حسی خواهد بود. انفکاک حسی ممکن است در ضایعات نخاعی و نیز در نوروپاتی رشته‌های نازک نیز رخ دهد. وجوه مشخصهٔ نوروپاتی رشته‌های ضخیم عبارت‌اند از اختلال در حس وضعیت و ارتعاش، عدم تعادل، فقدان رفلکس‌های تاندونی، و اختلال عملکرد حرکتی متفاوت، ولی در عین حال سالم ماندن بخش اعظم حس پوستی. دیس‌استزی‌های مختلف چنانچه وجود داشته باشند، کیفیتی گزگز کننده یا نواری‌شکل دارند.

وجه مشخصهٔ نوروپاتی حسی (یا گانگلیوپاتی) همانا از بین رفتن حس به‌صورت گسترده ولی نامتقارن است که به شیوه‌ای غیر وابسته به طول رخ می‌دهد، به‌نحوی که می‌تواند در بخش پروگزیمال یا دیستال ایجاد شده، می‌تواند در اندام‌های تحتانی، اندام‌های فوقانی، یا هر دو رخ دهد. با گذشت زمان، درد و کرختی پیشرفت کرده و به آتاکسی حسی و مختل شدن تمامی جنبه‌های حسی می‌انجامد. این حالت معمولاً دارای منشأ پارانئوپلاستیک یا نهان‌زاد بوده (فصل‌های ۱۲۲ و ۴۵۹)، یا آنکه با نوعی بیماری خود–ایمنی و به‌ویژه سندرم شوگرن مرتبط است.

نخاع (فصل ۴۵۶) اگر نخاع قطع شود، تمامی حس‌های پایین‌تر از تراز قطع شدن، از بین می‌روند. عملکرد مثانه و روده نیز همانند عملکرد حرکتی از بین می‌روند. قطع نیمهٔ جانبی نخاع سبب ایجاد سندرم براون– سکوارد می‌شود، که با از بین رفتن حس درد و حرارت در سمت مقابل و از بین رفتن حس عمقی و قدرت در همان طرف در سطوح پایین‌تر از محل ضایعه همراه است (شکل‌های ۱-۳۱ و ۱-۴۵۶ را ببینید).

کرختی یا پارستزی در هر دو اندام تحتانی ممکن است از نوعی ضایعهٔ نخاعی نشأت بگیرند؛ این امر به‌ویژه هنگامی محتمل است که تراز فوقانی اختلال حسی، تا تنه امتداد یابد. در مواردی که تمامی اندام‌ها درگیر هستند، ضایعه احتمالاً در ناحیهٔ گردن یا ساقهٔ مغزی است، مگر آنکه نوعی نوروپاتی محیطی علت این حالت باشد. وجود نشانه‌های نورون حرکتی فوقانی (فصل ۳۰) از وجود نوعی ضایعهٔ مرکزی حمایت می‌کند؛ وجود یک نوار هیپراستتیک بر روی تنه می‌تواند بیانگر تراز درگیری باشد.

اختلال حسی انفکاکی می‌تواند بیانگر درگیری مسیر نخاعی– تالاموسی در نخاع باشد، به‌ویژه اگر اختلال مربوطه، یک‌طرفه بوده و تراز فوقانی آن در تنه باشد. درگیری دوطرفهٔ مسیر نخاعی– تالاموسی در ضایعاتی رخ می‌دهد که مرکز نخاع را مبتلا می‌سازند (مثلاً در سیرنگومیلی). در این صورت، اختلال حسی انفکاکی همراه با مختل شدن حس حرارت و نوک سوزن وجود دارد، ولی لمس سطحی، حس وضعیت، و حس ارتعاش به‌طور نسبی حفظ می‌شوند.

اختلال عملکرد ستون‌های خلفی در نخاع یا در منطقهٔ ورود ریشهٔ خلفی، می‌تواند به ایجاد حس نواری‌شکل در اطراف تنه یا حس فشار شدید در یک یا چند اندام منجر شود. خم شدن گردن گاهی سبب ایجاد نوعی حس شبیه به برق‌گرفتگی می‌شود که در بیماران دچار ضایعهٔ گردنی مبتلاکنندهٔ ستون‌های خلفی (مثلاً در اثر اسکلروز متعدد، اسپوندیلوز گردنی، یا پرتوتابی اخیر به ناحیهٔ گردن) از پشت بیمار به‌سمت پایین و به پاها انتشار می‌یابد (نشانهٔ لِرمیت).

ساقهٔ مغزی الگوهای متقاطع از اختلال حسی، که در آنها یک سمت صورت و سمت مقابل بدن درگیر می‌شوند، نشان می‌دهند که ضایعه در بخش جانبی بصل‌النخاع قرار دارد. در اینجا، ضایعه‌ای کوچک می‌تواند هم سبب آسیب دیدن مسیر سه‌قلوی نزولی همان سمت و هم سبب آسیب دیدن رشته‌های نخاعی– تالاموسی صعودی شود که به اندام فوقانی، اندام تحتانی، و نیمهٔ تنهٔ سمت مقابل عصب‌رسانی می‌کند («سندرم مدولری جانبی» در شکل ۱۰-۴۴۶ را ببینید). ضایعهٔ واقع در پوش (تگمنتوم) در پل مغزی و مغز میانی، که محل به‌هم‌رسیدن مسیرهای دسته‌ای و نخاعی– تالاموسی است، سبب از بین رفتن تمامی حس‌ها در سمت مقابل می‌شود.

تالاموس اختلال حسی یک‌طرفه همراه با کرخی تـوأم بـا گزگز از سر تا پا، اغلب منشأ تالاموسـی دارد، ولـی مـی‌توانـد از ناحیهٔ آهیانه‌ای قدامی نیز نشأت گیرد. اگـر شـروع آن ناگهـانی باشـد، ایـن ضـایعه احتمـالاً ناشـی از سـکتهٔ مغـزی خفیـف (انفـارکتوس لاکونـار) خواهـد بـود، بـه‌ویـژه اگـر محـل آن در تالاموس باشد. گهگاه ممکن است در ضایعاتی که هستهٔ VPL یا مادهٔ سفید اطـراف آن را درگیـر مـی‌سـازند، سـندرمی از درد تالاموسی (که *سندرم دژرین- روسی* نیز نامیده می‌شـود) ایجـاد شود. درد یک‌طرفه، پیوسته، و طاقت‌فرسای مربوطـه، اغلـب بـا عباراتی غم‌انگیز توصیف می‌شوند.

قشر مغز در ضایعات قطعهٔ آهیانـه‌ای (خـواه قشـر مغـز را درگیر سازند و خواه مادهٔ سـفید مجـاور و زیـر آن را)، بـارزترین علایم عبارت‌اند از غفلت یک‌طرفه از نیمهٔ مقابـل بـدن، نیمـه-بی‌توجهی، و تمایل به عدم استفاده از انـدام فوقـانی و تحتـانی مبتلا. در هنگام بررسی حس قشری (مانند تمایز بین دو نقطـه، حس نوشتار)، اغلب اختلالاتی یافت می‌شوند، ولی حـس اولیـه معمولاً سالم باقی می‌ماند. انفارکتوس آهیانه‌ای قدامی می‌توانـد به‌صورت نوعی سندرم تالاموسی کاذب تظاهر کند که با از بـین رفتن حس اولیه از سر تا نوک انگشت پا در سمت مقابل همـراه است. در این میان ممکن است دیـس‌اسـتزی‌هـای مختلـف یـا حس کرخی و به‌ندرت، حالتی دردناک نیز رخ دهند.

تشنج حسی کانونی این تشنج معمولاً از ضـایعات واقـع در ناحیهٔ شکنج پیش‌مرکزی یا پس‌مرکـزی نشـأت مـی‌گیرنـد. علامت اصلی تشنج حسی کانونی، گزگز است، ولی علاوه بر آن ممکن است حس‌های پیچیده‌تری مانند حس شتاب، حس گرما، یا حس حرکت بدون هرگونـه حرکـت قابـل شناسـایی نیـز رخ دهند. علایم بیمار معمولاً یک‌طرفه بوده، اغلب در بازو یا دست، صورت، یا پا آغاز می‌شوند، و غالباً به نحوی گسترش مـی‌یابنـد که بیانگر بازنمایی قشـری اجـزای مختلـف بـدن (مـثلاً در رژهٔ جکسونین) هستند. طول مدت آنها متغیر است؛ تشنج مـی‌توانـد گذرا بوده و فقط چند ثانیه ادامه داشته باشد، یا آنکه می‌تواند تـا یک ساعت یا بیشتر تداوم یابـد. ویژگـی‌هـای حرکتـی کـانونی ممکن است بر روی تشنج سوار شده، و اغلب حالت فراگیر پیـدا کنند که با از دست رفتن هشیاری و حرکات ناگهـانی تونیـک-کلونیک همراه هستند.

تقدیر و تشکر

آرتور آزبوری تنها نویسنده یا یکی از نویسندگان فصل حاضر در ویراست‌های پیشین این کتاب بوده است.

۳۲ اختلالات راه‌رفتن و تعادل

Lewis Sudarsky

میزان شیوع، بیمارمندی، و مرگ و میر

مشکلات راه‌رفتن و تعادل، در سالمندان شایع بـوده و در ایجـاد خطر سقوط و صدمات نقـش دارنـد. اخـتلالات راه‌رفـتن در ۱۵ درصد افراد بالاتر از سن ۶۵ سال توصیف شده است. تا سن ۸۰ سالگی، از هر چهار نفر یک نفر از نوعی ابزار کمکـی مکـانیکی برای کمک به تحرک استفاده می‌کننـد. میـزان شـیوع اخـتلال راه‌رفتن در افراد ۸۵ ساله و بالاتر، بـه ۴۰ درصـد مـی‌رسـد. در مطالعات اپیدمیولوژیک، اختلالات راه‌رفتن همواره به‌عنوان یکی از عوامل خطرساز مهم برای سقوط و آسیب قلمداد می‌شوند.

تعداد قابل ملاحظه‌ای از افراد مسن، ناامن بودن تعادل خود را گزارش داده، سقوط را تجربه کـرده، و از سـقوط مـی‌ترسـند. مطالعات آینده‌نگر نشان می‌دهند که ۳۰ درصـد افـراد بـالاتر از ۶۵ سال هر ساله دچار سقوط می‌شوند. این نسبت در سـالمندان نحیف و بیماران ساکن آسایشگاه‌ها حتی از این هم بالاتر است. در هر سال، ۸ درصد از افراد بالاتر از ۷۵ سال دچار آسیب جدی ناشی از سقوط می‌شوند. شکستگی سر مفصل ران سبب بستری شدن بیمار شده، می‌تواند به اقامت بیمار در آسایشگاه سالمندان منجر شده، و با افزایش خطر مرگ و میـر در سـال بعـد همـراه است. به‌ازای هر فردی که به‌لحاظ جسمانی کم‌توان است، افراد دیگری وجود دارند که استقلال عملکردی آنها به‌دلیل اضطراب و ترس از سقوط، محدود شده است. تقریباً یک نفر از هر ۵ نفـر سالمند، به‌دلیل ترس از سـقوط، فعالیـت خـود را بـه‌طـور ارادی محدود می‌کند. با از دست رفتن تحرک، کیفیت زندگی کـاهش می‌یابد و خطـر بیمارمنـدی و مـرگ و میـر افـزایش مـی‌یابـد.

آناتومی و فیزیولوژی

راه‌رفتن با هر دو پا و در حالت قائم، به یکپارچگی کامل کنترل وضعیت و جابجایی بستگی دارد. این کارکردها به‌طور گسترده‌ای در سرتاسر دستگاه عصبی مرکزی پراکنده هستند. ماهیت بیومکانیکی راه‌رفتن با هر دو پا، پیچیده بوده و اختلال نورولوژیک در هر سطحی می‌تواند به‌سهولت به این عملکرد لطمه وارد آورد. مراکز صدور فرمان و کنترل واقع در ساقهٔ مغزی، مخچه، و مغز پیشین، عملکرد مولدهای الگوی نخاعی را جهت آغاز گام برداشتن، تعدیل می‌کنند. در عین حال که پس از قطع نخاع حیوانات چهارپا، می‌توانیم شکلی از «**جابجایی ساختگی**» را شاهد باشیم، ولی این قابلیت در نخستی‌ها محدود است. آغاز گام‌برداشتن در نخستی‌ها، به مراکز تحرک در پوش (تگمنتوم) در پل مغزی، مغز میانی، و ناحیهٔ زیر تالاموس وابسته است. هم‌افزایی‌های تحرک از طریق تشکیلات شبکه‌ای و مسیرهای نزولی در بخش شکمی- میانی نخاع اجرا می‌شوند. کنترل مغز، هدف و مقصود راه‌رفتن را فراهم آورده و در عدم برخورد با موانع و نیز در سازگاری برنامه‌های تحرک با شرایط حاکم و منطقهٔ مورد نظر نقش دارند.

کنترل وضعیت، مستلزم حفظ مرکز ثقل بدن بر روی سطح اتکای بدن در سرتاسر چرخهٔ راه‌رفتن است. سازگاری‌های وضعیتی ناهشیار، سبب حفظ تعادل در هنگام ایستادن می‌شوند: پاسخ‌های همراه با تأخیر طولانی، در عضلات اندام تحتانی قابل اندازه‌گیری هستند، و ۱۰۰ ثانیه پس از تحریک آغاز می‌شوند. حرکت روبه‌جلوی مرکز ثقل، سبب تأمین نیروی پیشران برای گام‌برداری می‌شود، ولی عدم توانایی حفظ مرکز ثقل در محدودهٔ پایداری، سبب سقوط فرد خواهد شد. سوبسترای آناتومیک برای تعادل پویا، هنوز به‌روشنی تعریف نشده است، ولی هستهٔ دهلیزی و بخشی از مخچه که در خط وسط قرار دارد، در کنترل تعادل در حیوانات نقش دارند. بیماران دچار آسیب به این ساختمان‌ها، به اختلال در تعادل در هنگام ایستادن و راه‌رفتن مبتلا هستند.

تعادل در هنگام ایستادن، به اطلاعات حسی مطلوب دربارهٔ وضعیت مرکز ثقل بدن نسبت به محیط، سطح تکیهٔ بدن، و نیروهای جاذبه‌ای بستگی دارد. اطلاعات حسی مربوط به کنترل وضعیت، عمدتاً توسط دستگاه بینایی، دستگاه دهلیزی، و گیرنده‌های حس عمقی واقع در دوک‌های عضلانی و مفاصل تولید می‌شوند. معمولاً اطلاعات آوران حسی، کاملاً به‌وفور در دسترس است، ولی از بین رفتن دو مسیر از سه مسیر، برای لطمه دیدن تعادل در هنگام ایستادن کافی است. اختلالات تعادل در افراد مسن‌تر، گاهی از آسیب‌هایی متعدد در دستگاه‌های حسی محیطی (مانند کاهش بینایی، اختلال دهلیزی، نوروپاتی محیطی) نشأت می‌گیرند، که سبب کاهش شدید کیفیت اطلاعات آورانی می‌شوند که وجودشان برای تثبیت تعادل ضروری است.

به‌نظر می‌رسد بیماران مسن‌تر مبتلا به اختلال شناخت ناشی از بیماری‌های اضمحلالی، بسیار مستعد به سقوط و آسیب باشند. در متون علمی، مطالب فزاینده‌ای دربارهٔ نقش توجه در افزایش کیفیت راه‌رفتن و تعادل وجود دارد. راه‌رفتن، معمولاً اقدامی ناخودآگاه و خودکار قلمداد می‌شود، ولی توانایی راه‌رفتن در حال پرداختن به یک اقدام شناختی (*راه‌رفتن در اقدام مضاعف*) ممکن است در افراد مسن و نحیفی که سابقهٔ سقوط دارند، مختل شده باشد. افراد مسن‌تر دچار اختلالاتی در کارکردهای اجرایی ممکن است با مشکلات بسیاری در امر مدیریت بر منابع اضافی لازم برای حفظ تعادل پویا در هنگامی مواجه باشند که حواس‌شان پرت شده است.

اختلالات راه‌رفتن

اختلالات راه‌رفتن را می‌توان به نحیف بودن، خستگی، آرتریت، و تغییرشکل‌های ارتوپدی نسبت داد، ولی علل نورولوژیک این اختلالات، ناتوان‌کننده بوده و پرداختن به آنها مهم است. ناهمگونی اختلالات راه‌رفتن که در طب بالینی مشاهده می‌شود، بیانگر شبکهٔ عظیمی از دستگاه‌های عصبی دخیل در این اقدام است. راه‌رفتن، نسبت به بیماری نورولوژیک در تمامی سطوح، آسیب‌پذیر است. اختلالات راه‌رفتن به‌صورت توصیفی و بر اساس بیومکانیک و فیزیولوژی غیر طبیعی طبقه‌بندی شده‌اند. یکی از مشکلات این رویکرد، آن است که بسیاری از شیوه‌های راه‌رفتن غیر طبیعی، اساساً مشابه یکدیگر به‌نظر می‌رسند. این هم‌پوشانی، بیانگر الگوهای مشترکی از سازگاری با عدم تثبیت تعادل و کاهش عملکرد است. *اختلالی که در راه‌رفتن مشاهده می‌شود، باید به‌عنوان محصولی از نوعی اختلال نورولوژیک و نوعی سازگاری کارکردی قلمداد شود.* ویژگی‌های منحصر به فردی از اختلال در راه‌رفتن، اغلب در

زیر سایهٔ پاسخ سازگارانهٔ مربوطه پنهان می‌شوند. در ادامه، برخی الگوهای شایع راه‌رفتن غیر طبیعی به‌طور خلاصه ارائه خواهند شد. اختلالات راه‌رفتن را می‌توان برحسب علت نیز طبقه‌بندی کرد (جدول ۱-۳۲).

راه‌رفتن محتاطانه

عبارت *راه‌رفتن محتاطانه* برای توصیف بیماری به‌کار می‌رود که با طول گام‌های کوتاه‌تر و با پایین‌آوردن مرکز ثقل انجام می‌گیرد، مانند شخصی که بر روی سطحی لغزنده راه می‌رود. این اختلال، هم شایع بوده و هم غیر اختصاصی است، و در اصل، نوعی سازگاری با تهدیدی است که وضعیت قرارگیری فرد را تهدید می‌کند. در این میان ممکن است ترس از سقوط نیز وجود داشته باشد. این اختلال را می‌توان در بیش از یک‌سوم از بیماران مسن‌تر دچار اختلال در راه‌رفتن مشاهده کرد. فیزیوتراپی اغلب راه‌رفتن را تا حدی بهبود می‌بخشد که در ویزیت بعدی جهت پیگیری، ممکن است نوعی اختلال زمینه‌ای اختصاصی‌تر کشف شود.

راه‌رفتن با اندام تحتانی سفت

وجه مشخصهٔ راه‌رفتن اسپاستیک، عبارت است از سفتی اندام‌های تحتانی، عدم تعادل تونوسیتهٔ عضلانی، و تمایل به

جدول ۱-۳۲ علل اختلالات راه‌رفتن		
علت	**تعداد موارد**	**درصد**
اختلالات حسی	۲۲	۱۸/۳
میلوپاتی	۲۰	۱۶/۷
انفارکتوس‌های متعدد	۱۸	۱۵/۰
پارکینسونیسم	۱۴	۱۱/۷
اضمحلال مخچه	۸	۶/۷
هیدروسفالی	۸	۶/۷
علل توکسیک/ متابولیک	۳	۲/۵
علل روان‌زاد	۴	۳/۳
غیره	۶	۵/۰
علل ناشناخته	۱۷	۱۴/۲
جمع کل	۱۲۰	۱۰۰

کشیدن پا بر روی زمین یا طی مسیر دایره‌ای توسط پا. این اختلال، بیانگر آسیب فرمان‌های قشری- نخاعی و بیش‌فعالی رفلکس‌های نخاعی است. بیمار ممکن است بر روی نوک پنجه‌های خود راه برود. در موارد شدید، اندام‌های تحتانی به‌دلیل افزایش تونوسیتهٔ عضلات نزدیک‌کننده، با یکدیگر تقاطع می‌کنند. نشانه‌های نورون حرکتی فوقانی در معاینهٔ بالینی وجود دارند. در بررسی کفش بیمار، الگوی نابرابر از فرسایش در سمت بیرون مشاهده می‌شود. این اختلال ممکن است خاستگاهی مغزی یا نخاعی داشته باشد.

میلوپاتی ناشی از اسپوندیلوز گردنی از علل شایع راه‌رفتن اسپاستیک یا اسپاستیک- آتاکسیک در سالمندان است. بیماری میلین‌زدا و تروما، سردستهٔ علل میلوپاتی در بیماران جوان‌تر به‌شمار می‌روند. در میلوپاتی پیشروندهٔ مزمن با علت ناشناخته، بررسی تست‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری می‌تواند تشخیصی را مطرح سازد. شرح حال خانوادگی باید بتواند وجود پاراپلژی اسپاستیک ارثی را نشان دهد (فصل ۴۵۲)؛ تست‌های ژنتیک امروزه برای برخی از جهش‌های شایع ایجادکنندهٔ این اختلال وجود دارند. پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری ناشی از رتروویروسی به نام ویروس لنفوتروپیک شمارهٔ ۱ سلول T انسانی (HTLV-1) در بخش‌هایی از منطقهٔ کارائیب و آمریکای جنوبی آندمیک است. در این راستا لازم است وجود نوعی ضایعهٔ ساختمانی مانند تومور یا ناهنجاری عروق نخاعی با انجام تست‌های لازم رد شود. اختلالات نخاع به‌تفصیل در فصل ۴۵۶ شرح داده خواهند شد.

در صورت وجود اسپاستیسیتهٔ مغزی، عدم تقارن شایع بوده، اندام‌های فوقانی معمولاً درگیر هستند، و دیس‌آرتری اغلب از ویژگی‌های همراه است. از علل شایع این اختلال می‌توان به بیماری عروقی (سکتهٔ مغزی)، اسکلروز متعدد، و آسیب حوالی زایمانی به دستگاه عصبی (فلج مغزی) اشاره کرد.

از دیگر شیوه‌های راه‌رفتن با اندام تحتانی سفت می‌توان به دیس‌تونی (فصل ۴۴۹) و سندرم فرد سفت (فصل ۱۲۲) اشاره کرد. دیستونی اختلالی است که با انقباضات پایدار عضلانی و در نتیجه حرکات پیچشی مکرر و غیر طبیعی بودن وضعیت بدن مشخص می‌شود، و اغلب دارای پایه و اساس ژنتیک است. اسپاسم‌های دیستونیک می‌توانند سبب خم شدن کف پا و چرخش کف پا به سمت داخل (اینتورشن) شده، که گاهی با پیچش تنه همراه هستند. در سندرم فرد سفت از نوع

خود- ایمنی، تشدید لوردوز ستون فقرات کمری و بیش‌فعالی عضلات آنتاگونیست، سبب محدود شدن حرکت تنه و اندام تحتانی و در نتیجه تبدیل وضعیت بدنی فرد به حالت چوبین یا ثابت می‌شوند.

پارکینسونیسم و راه‌رفتن انجمادی

بیماری پارکینسون (فصل ۴۴۹) شایع بوده، ۱ درصد جمعیت بالای ۵۵ سال را مبتلا می‌سازد. خمیدگی قامت و کشیده شدن پا بر روی زمین در هنگام راه‌رفتن، از وجوه مشخصه و ویژگی‌های متمایز این بیماری هستند. بیماران مبتلا گاهی با شتاب راه می‌روند، بدن‌شان در هنگام راه‌رفتن به‌عقب خم می‌شود، یا به‌صورت یک‌جا به سمت چپ یا راست گردش می‌کنند. در یکی از کارگاه‌های آموزشی مؤسسات ملی سلامت، انجماد در راه‌رفتن بدین صورت تعریف شده است: «عدم پیشرفت روبه‌جلوی دوره‌ای و کوتاه‌مدت پاها، به‌رغم ارادهٔ فرد برای راه‌رفتن». انجماد در راه‌رفتن، در ۲۶ درصد بیماران دچار پارکینسون تا انتهای سال پنجم ابتلا رخ داده و در اکثر این بیماران در نهایت ایجاد می‌شود. با پیشرفت بیماری، ناپایداری وضعیت بدنی و سقوط رخ می‌دهد؛ برخی از موارد سقوط، متعاقب انجماد در راه‌رفتن رخ می‌دهند.

انجماد در راه‌رفتن، حتی در برخی اختلالات اضمحلال عصبی مرتبط با پارکینسون مانند فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده، آتروفی چند- دستگاهی، و اضمحلال قشری- قاعده‌ای از این هم شایع‌تر است. بیماران دچار این اختلالات، اغلب با سفتی محوری، ناپایداری وضعیت بدنی، و راه‌رفتن انجمادی همراه با کشیده شدن پا بر روی زمین تظاهر می‌کنند و در عین حال، فاقد لرزش تسبیح‌زدنی (وجه مشخصهٔ بیماری پارکینسون) هستند. سقوط در طول سال نخست، بیانگر احتمال وجود فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده است.

اختلالات حرکت هیپرکینتیک نیز سبب ایجاد اختلالاتی قابل شناسایی و وجه مشخصه در راه‌رفتن می‌شوند. در بیماری هانتینگتون (فصل ۴۴۹)، وقوع غیرقابل‌پیش‌بینی حرکات کُره‌ای، سبب می‌شود که راه‌رفتن فرد مبتلا، کیفیتی همانند رقص داشته باشد. دیس‌کینزی تأخیری، علت بروز بسیاری از اختلالات راه‌رفتن عجیب‌وغریب و قالبی است که در بیمارانی دیده می‌شوند که به‌طور مزمن، داروهای ضدروان‌پریشی و سایر داروهایی را مصرف می‌کنند که گیرندهٔ دوپامینی D_2 را مسدود می‌سازند.

اختلال راه‌رفتن [ناشی از اختلال قشر] پیشانی

اختلال راه‌رفتن [ناشی از اختلال قشر] پیشانی، که گاهی *آپراکسی در راه‌رفتن* نامیده می‌شود، در سالمندان شایع بوده و علل گوناگونی دارد. از این عبارت برای توصیف راه‌رفتن انجمادی همراه با کشیده شدن پا بر روی زمین استفاده می‌شود که با عدم تعادل و سایر نشانه‌های اختلال عملکرد نواحی بالاتر مغزی همراه هستند. ویژگی‌های بارز این اختلال عبارت‌اند از عریض بودن سطح اتکای بدن، کوتاه بودن گام، کشیده شدن پا بر روی زمین، و وجود مشکلاتی در هنگام آغاز حرکت و گردش به‌سمت چپ و راست. بسیاری از بیماران، مشکلی را در زمینهٔ آغاز راه‌رفتن بروز می‌دهند که به‌لحاظ توصیفی، تحت عنوان سندرم «در رفتن کلاچ از زیر پا» یا عدم‌توانایی آغاز راه‌رفتن نامیده می‌شود. برای توصیف این بیماران، از عبارت *پارکینسونیسم بخش تحتانی بدن* نیز استفاده می‌شود. قدرت عضلات معمولاً حفظ شده، و بیماران می‌توانند به‌غیر از مواردی که بخواهند به‌طور هم‌زمان بایستند و تعادل‌شان را حفظ کنند، حرکات گام‌برداری را انجام دهند. این اختلال بیشتر نوعی اختلال در کنترل حرکتی سطوح بالاتر قلمداد می‌شود تا نوعی آپراکسی (فصل ۳۶).

شایع‌ترین علت اختلال راه‌رفتن [ناشی از اختلال قشر] پیشانی، بیماری عروقی و به‌ویژه بیماری عروق کوچک زیر قشر مغز است. ضایعات مربوطه اغلب در اعماق مادهٔ سفید قشر پیشانی و بیضی مرکزی قرار دارند. اختلال راه‌رفتن، می‌تواند از ویژگی‌های برجستهٔ بیماران مبتلا به هیپرتانسیونی باشد که دچار ضایعات ایسکمیک در اعماق مادهٔ سفید نیمکرهٔ مغز هستند (*بیماری Binswanger*). این سندرم بالینی شامل تغییرات روانی (با درجات متغیر)، دیس‌آرتری، اثر بولبار کاذب (مهارگسیختگی هیجانی)، افزایش تونوسیته، و هیپررفلکسی در اندام‌های تحتانی است.

هیدروسفالی ارتباطی در بزرگسالان نیز با این نوع اختلال راه‌رفتن تظاهر می‌کند. سایر ویژگی‌های سه‌گانهٔ تشخیصی مربوطه (تغییرات روانی، بی‌اختیاری) ممکن است در مراحل اولیه وجود نداشته باشند. در تصویر MRI، بزرگی بطن‌های مغزی، افزایش فضای تهی از جریان در اطراف مجرای مرکزی، و درجات متغیری از تغییر مادهٔ سفید اطراف بطن‌ها دیده می‌شوند. برای تأیید هیدروسفالی، انجام پونکسیون کمری یا نوعی تست پویا ضروری است.

جدول ۲-۳۲ ویژگی‌های آتاکسی مخچه‌ای، آتاکسی حسی، و اختلال راه‌رفتن [ناشی از اختلال قشر] پیشانی

ویژگی	آتاکسی مخچه‌ای	آتاکسی حسی	اختلال راه‌رفتن [ناشی از اختلال قشر] پیشانی
سطح اتکای بدن	عریض	باریک، بیمار به پایین نگاه می‌کند	عریض
سرعت	متغیر	آهسته	بسیار آهسته
گام	نامنظم، تلوتلو خوران	منظم همراه با انحراف از مسیر	کوتاه، با کشیده شدن پا بر روی زمین
تست رومبرگ	+/-	ناپایدار، سقوط می‌کند	+/-
تست پاشنه- ساق	غیر طبیعی	+/-	طبیعی
آغاز	طبیعی	طبیعی	همراه با تأخیر
گردش به‌سمت چپ یا راست	ناپایدار	+/-	همراه با تأخیر، با گام‌های متعدد
ناپایداری وضعیت بدن	+	+++	++++ ضعف هم‌افزایی وضعیتی در هنگام برخاستن از روی صندلی
سقوط	رویدادی دیررس	رایج	رایج

آتاکسی راه‌رفتن مخچه‌ای

اختلالات مخچه، تأثیری شگرف بر راه‌رفتن و تعادل دارند. آتاکسی راه‌رفتن مخچه‌ای، با عریض بودن سطح اتکای بدن، ناپایداری تنه در جهت جانبی، قرار گرفتن پاها در نقاطی نابجا، و عدم حفظ تعادل در هنگام تلاش برای راه‌رفتن بر روی تکیه‌گاهی باریک مشخص می‌شود. دشوار بودن حفظ تعادل در هنگام گردش به‌سمت راست یا چپ، از ویژگی‌های زودهنگام است. بیماران نمی‌توانند بر روی یک خط و به‌شیوه‌ای راه بروند که به‌طور متوالی، پاشنهٔ یک پا را در جلوی نوک انگشت پای دیگر قرار دهند، و تنهٔ آنان در هنگام ایستادن برروی تکیه‌گاهی باریک و یا ایستادن در حالتی که پاشنهٔ یک پا در جلوی نوک انگشت پای دیگر قرار دارد، به طرفین حرکت می‌کند. احتمال سقوط این بیماران در زندگی روزمره، بسیار متغیر است.

علل آتاکسی مخچه‌ای در بیماران مسن‌تر عبارت‌اند از سکتهٔ مغزی، تروما، تومور، و بیماری اضمحلال عصبی مانند آتروفی چند- دستگاهی (فصل‌های ٤٤٩ و ٤٥٤) و شکل‌های گوناگونی از اضمحلال مخچه‌ای ارثی (فصل ٤٥٠). گسترش مختصر در محل جهش X شکننده (*پیش‌جهش X شکننده*) با آتاکسی راه‌رفتن در مردان مسن‌تر همراه بوده است. اضمحلال مخچه‌ای ناشی از الکل را می‌توان با گرفتن شرح حال، غربالگری کرد و در اغلب موارد با استفاده از MRI، تأیید کرد. در بیماران دچار آتاکسی، MRI می‌تواند وسعت و محل آتروفی مخچه را نشان دهد.

آتاکسی حسی

همان‌طور که در گفتارهای پیشین فصل حاضر ذکر شد، تعادل به وجود اطلاعات آوران با کیفیت بالا از دستگاه‌های بینایی و دهلیزی و حس عمقی بستگی دارد. در هنگامی که این اطلاعات، از بین بروند، تعادل در حین حرکت دچار اختلال شده و درنتیجه ناپایداری رخ می‌دهد. نمونهٔ بارز این وضعیت، آتاکسی حسی ناشی از سیفیلیس عصبی تابسی است. معادل این وضعیت در عصر حاضر، همانا بیمار دچار نوروپاتی است که رشته‌های ضخیم را درگیر ساخته است. کمبود ویتامین B_{12}، از علل قابل درمان از بین رفتن حس رشته‌های ضخیم در نخاع و دستگاه عصبی محیطی به‌شمار می‌رود. حس وضعیت مفصل و ارتعاش در اندام‌های تحتانی کاهش می‌یابد. بستن چشم‌ها، سبب ناپایدار شدن بیماران در هنگام ایستادن می‌شود؛ آنان در هنگام راه‌رفتن اغلب به پاهای خود نگاه می‌کنند، و در تاریکی نمی‌توانند به‌خوبی راه بروند. در جدول ۲-۳۲، آتاکسی حسی با آتاکسی مخچه‌ای و اختلال راه‌رفتن [ناشی از اختلال قشر] پیشانی با یکدیگر مقایسه شده‌اند. برخی بیماران مسن‌تر و نحیف، نوعی سندرم عدم تعادل را بروز می‌دهند که تلفیقی

است از اثرات ناشی از اختلالات حسی متعدد. این بیماران، دچار اختلالاتی در حس عمقی، بینایی، و حس دهلیزی هستند که سبب مختل شدن قدرت حمایت از وضعیت بدنی‌شان می‌شود.

بیماری عصبی- عضلانی

بیماران مبتلا به بیماری عصبی- عضلانی اغلب به‌صورت غیر طبیعی راه می‌روند، و گهگاه نیز با همین نشانه مراجعه می‌کنند. در ضعف دیستال (نوروپاتی محیطی)، ارتفاع گام افزایش می‌یابد تا اُفتادگی پا جبران شود، و کف پا ممکن است در هنگام پذیرش وزن بدن، بر روی کف زمین ضربه بزند. همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، نوروپاتی می‌تواند با درجاتی از عدم تعادل حسی همراه باشد. بیماران مبتلا به میوپاتی یا دیستروفی عضلانی معمولاً ضعف پروگزیمال را بروز می‌دهند. ضعف کمربند لگنی می‌تواند به درجاتی از نوسان لگن در هنگام حرکت منجر شود.

اختلالات توکسیک و متابولیک

مسمومیت با الکل، شایع‌ترین علت بروز مشکلات حاد در راه‌رفتن است. مسمومیت مزمن ناشی از داروها و اختلالات متابولیک، می‌تواند سبب مختل شدن عملکرد حرکتی و راه‌رفتن شود. تغییرات وضعیت روانی ممکن است یافت شده، و در معاینهٔ بالینی ممکن است بال‌بال‌زنی (آستریکسی) یا میوکلونوس دیده شود. تعادل ایستا مختل شده، و تعادل این بیماران به‌سهولت برهم می‌خورد. عدم تعادل به‌ویژه در بیماران دچار بیماری مزمن کلیوی و نیز در نارسایی کبدی مشهود است، زیرا در این بیماران است که بال‌بال‌زنی، می‌تواند سبب مختل شدن حمایت از وضعیت بدن شود. داروهای رخوت‌زا، به‌ویژه بنزودیازپین‌های طولانی‌اثر و نورولپتیک‌ها، بر روی کنترل وضعیت بدن تأثیر گذاشته و خطر سقوط را افزایش می‌دهند. تشخیص این اختلالات بسیار مهم است، زیرا اغلب قابل درمان هستند.

اختلال راه‌رفتن روان‌زاد

اختلالات روان‌زاد، در طب نورولوژی شایع بوده، و راه‌رفتن نیز اغلب از تظاهرات مربوطه قلمداد می‌شود. برخی بیماران دچار هراس یا اضطراب شدید، با احتیاط بسیار فراوان راه می‌روند، که با دراز کردن اندام فوقانی به طرفین همراه است، گویی که بر روی یخ راه می‌روند. این راه‌رفتن بیش از حد محتاطانه و نامتناسب، از نظر شدت با راه‌رفتن بیماری که فاقد امنیت است و خود را با عدم تعادل سازگار می‌سازد، متفاوت است. بیماران افسرده، عمدتاً در هنگام گام‌برداشتن، آهستگی (تظاهری از کُندی روانی- حرکتی) و عدم هدفمندی را بروز می‌دهند. اختلالات راه‌رفتن هیستریک، از بارزترین اختلالاتی هستند که دیده می‌شوند. در بیماران دچار اختلالات شبه‌جسمانی و واکنش‌های تبدیلی، ممکن است تغییرات عجیب و غریب در وضعیت بدن همراه با تحلیل انرژی عضلانی (آستازیا- آبازیا)، حرکات بسیار کُند، و نوسانات چشمگیر در گذر زمان مشاهده شوند.

برخورد با بیمار:
اختلال راه رفتن با پیشرفت آهسته

در هنگام بررسی شرح حال، پرسش دربارهٔ نحوهٔ شروع و پیشرفت کم‌توانی مفید است. در اغلب موارد، بیماران پس از سقوط است که نخستین بار از بی‌ثباتی راه‌رفتن خود آگاه می‌شوند. پیشرفت مرحله‌به‌مرحله یا ناگهانی، بیانگر بیماری عروقی است. اختلال در راه‌رفتن می‌تواند با فوریت و بی‌اختیاری ادرار همراه باشد (به‌ویژه در بیماران دچار هیدروسفالی یا بیماری نخاع گردنی). بررسی مصرف الکل و داروهایی که بر روی تعادل و راه‌رفتن تأثیر می‌گذارند، همواره مهم است. اطلاعات مربوط به تعیین محل ضایعه که از معاینهٔ نورولوژیک به‌دست می‌آیند، می‌توانند در باریک‌تر کردن فهرست تشخیص‌های احتمالی مفید باشد.

مشاهدهٔ راه‌رفتن، نوعی تلقی فوری از میزان کم‌توانی بیمار را فراهم می‌آورد. راه‌رفتن‌های آرتریتی و آنتالژیک، از طریق مشاهده تشخیص داده می‌شوند، هرچند ممکن است به‌طور هم‌زمان، مشکلات نورولوژیک و ارتوپدی نیز وجود داشته باشند. الگوهایی متمایز از ناهنجاری گاهی مشاهده می‌شوند، هرچند، همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، اختلالات راه‌رفتن در اغلب موارد اساساً مشابه یکدیگر به نظر می‌رسند. آهنگ (تعداد گام در دقیقه)، سرعت، و طول گام را می‌توان با اندازه‌گیری مدت زمانی که بیمار مسافتی ثابت را طی می‌کند، ثبت کرد. مشاهدهٔ بیمار در هنگام برخاستن از روی صندلی می‌تواند ارزیابی عملکردی مطلوبی از تعادل را فراهم آورد.

در بیماران دچار نوعی اختلال تشخیص‌داده نشدهٔ راه‌رفتن، مطالعات تصویربرداری از مغز می‌توانند اطلاعاتی را ارائه دهند. MRI برای ضایعات مغزی بیماری‌های عروقی یا میلین‌زدا حساس بوده و آزمون غربالگری مناسبی برای هیدروسفالی نهفته به‌شمار می‌رود. بیمارانی که دچار سقوط‌های مکرر می‌شوند، مستعد ابتلا به هماتوم تحت سخت شامه‌ای (ساب‌دورال) هستند. همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، بسیاری از بیماران مسن مبتلا به مشکلاتی در تعادل و راه‌رفتن، دچار ناهنجاری‌های مادهٔ سفید در ناحیهٔ اطراف بطن‌های مغزی و نیم‌بیضی مرکزی هستند. با وجود آنکه چنین ضایعاتی ممکن است یافته‌ای تصادفی قلمداد شوند، ولی بار سنگین بیماری مادهٔ سفید در نهایت بر روی کنترل حرکت بدن توسط مغز تأثیر خواهد گذارد.

اختلالات تعادل

تعریف، سبب‌شناسی، و تظاهرات

تعادل، عبارت است از توانایی حفظ توازن است- یعنی حالتی که در آن، نیروهای فیزیکی متضاد، اثر یکدیگر را خنثی می‌سازند. در علم فیزیولوژی، این واژه به‌مفهوم توانایی کنترل مرکز ثقل بدن نسبت به جاذبه و سطح اتکا است. در عالم واقعیت، افراد به‌طور هشیارانه از مرکز ثقل خود آگاه نیستند، ولی همهٔ افراد (به ویژه ژیمناستیک‌کاران، اسکیت‌بازان نمایشی، و شیرجه‌روندگان) به‌نحوی حرکت می‌کنند که مرکز ثقل خود را مدیریت کنند. اختلالات تعادل، به‌صورت مشکلاتی در زمینهٔ حفظ وضعیت بدن در هنگام ایستادن و راه‌رفتن و نیز به‌صورت حس ذهنی عدم‌تعادل (که نوعی گیجی قلمداد می‌شود) تظاهر می‌کنند.

مخچه و دستگاه دهلیزی، پاسخ‌های ضد جاذبهٔ مورد نیاز برای حفظ وضعیت قائم را سازماندهی می‌کنند. این پاسخ‌ها، به لحاظ فیزیولوژیکی پیچیده بوده، و تظاهر آناتومیکی که موجب می‌شوند هنوز به‌خوبی مشخص نشده است. اختلال در این زمینه، که سبب عدم تعادل می‌شود، می‌تواند در چندین سطح رخ دهد: عدم تعادل مخچه‌ای، دهلیزی، عدم تعادل پیکری-حسی، و عدم تعادل سطوح بالاتر.

بیماران دچار آتاکسی *مخچه‌ای*، معمولاً از گیجی شکایت نمی‌کنند، هرچند که تعادل آنان آشکارا مختل است. در معاینهٔ نورولوژیک، انواع گوناگونی از نشانه‌های مخچه‌ای دیده می‌شود. جبران وضعیتی می‌تواند در اوایل بیماری، از سقوط پیشگیری کند، ولی با پیشرفت بیماری، سقوط امری اجتناب‌ناپذیر است. پیشرفت آتاکسی ناشی از اضمحلال عصبی اغلب با تعداد سال‌هایی اندازه‌گیری می‌شود که تا از بین رفتن تحرک پایدار لازم است سپری شود.

اختلالات *دهلیزی* (فصل ۲۸) دارای علایم و نشانه‌هایی هستند که در سه دسته جای می‌گیرند: (۱) سرگیجه (خطای حسی یا ادراک ذهنی نادرست از حرکت)؛ (۲) نیستاگموس (حرکات غیر ارادی چشم)؛ و (۳) مختل شدن تعادل در هنگام ایستادن. البته تمامی بیماران، تمامی تظاهرات را بروز نمی‌دهند. بیماران دچار اختلالات دهلیزی ناشی از داروهای دارای اثر سمی بر گوش، ممکن است سرگیجه یا نیستاگموس مشهود نداشته باشند، ولی تعادل آنان در هنگام ایستادن و راه‌رفتن مختل است، و آنان نمی‌توانند در تاریکی مسیر خود را پیدا کنند. برای بررسی اختلالات دهلیزی، تست‌های آزمایشگاهی موجود است.

اختلالات *پیکری- حسی* نیز سبب ایجاد عدم تعادل و سقوط می‌شوند. در اغلب موارد، نوعی حس ذهنی از تعادل نامطمئن و ترس از سقوط وجود دارد. کنترل وضعیت بدن متعاقب بستن چشم مختل می‌شود (*نشانهٔ رومبرگ*)؛ این بیماران در تاریکی نیز نمی‌توانند مسیر خود را پیدا کنند. نمونهٔ بارز این اختلالات، بیمار دچار نوروپاتی حسی تحت‌حاد خود-ایمن است که گاهی نوعی اختلال پارانئوپلاستیک به‌شمار می‌رود (فصل ۱۲۲). راهبُردهای جبرانی، به چنین بیمارانی این امکان را می‌دهند که با وجود فقدان حس عمقی، بتوانند راه بروند، ولی این راه‌رفتن آنان، مستلزم پایش فعالانهٔ دیداری است.

بیماران مبتلا به *اختلالات توازن ناشی از اختلال سطوح بالاتر*، با مشکلاتی در امر حفظ تعادل در زندگی روزمره مواجه بوده و ممکن است با سقوط تظاهر کنند. آگاهی این بیماران از اختلال تعادل ممکن است کاهش یابد. بیمارانی که داروهای رخوت‌زا مصرف می‌کنند، در این دسته جای می‌گیرند. در مطالعات آینده‌نگر، زوال ذهن (دمانس) و داروهای رخوت‌زا سبب افزایش چشمگیر خطر سقوط می‌شوند.

سقوط

سقوط در سالمندان شایع است؛ در هر سال، ۳۰٪ افراد بالاتر از ۶۵ سال که در اجتماع زندگی می‌کنند، دچار سقوط می‌شوند. با افزایش طبیعی سن، تغییراتی مختصر در عملکرد تعادل در افراد

مسن ولی سالم توصیف شده است. اختلالاتی جزئی در دستگاه‌های حسی، توجه، و زمان واکنش حرکتی، در افزایش این خطر دخیل بوده، و مخاطرات محیطی فراوانی نیز در این میان نقش دارند. بسیاری از موارد سقوط در بزرگسالان مسن‌تر، به دنبال گیر کردن پا یا لغزش آن رخ می‌دهند، که اغلب *سقوط‌های مکانیکی* نامیده می‌شوند. سقوط به‌خودی‌خود نوعی مشکل نورولوژیک قلمداد نمی‌شود، ولی رویدادهایی نیز وجود دارند که ارزیابی نورولوژیک را ایجاب می‌کنند. یکی از مسائل مهم در این میان، همانا افتراق‌دادن سقوط‌های مرتبط با ازدست‌رفتن هشیاری (سنکوپ، تشنج) است، که مستلزم ارزیابی و مداخلهٔ مناسب هستند **(فصل‌های ۲۷ و ۴۴۵)**. در اکثر مطالعات آینده‌نگر، زیرمجموعهٔ کوچکی از افراد، تعداد پرشماری از موارد سقوط را تجربه می‌کنند. این افراد دچار سقوط‌های مکرر، اغلب دچار اختلالاتی در راه‌رفتن و تعادل هستند که باید مورد بررسی قرار گیرند.

الگوهای سقوط: توصیف رویداد موردنظر شرح‌حال سقوط، در اغلب موارد ناکامل بوده یا چندان روشن نیست، و تعیین علت یا سازوکار زمینه‌ای، به‌صورت گذشته‌نگر دشوار است. بیمار و اعضای خانوادهٔ وی ممکن است اطلاعات محدودی دربارهٔ عاملی که سبب سقوط شده است، در اختیار داشته باشند. آسیب‌ها ممکن است سبب دشوار شدن معاینهٔ فیزیکی شوند. با وجود آنکه هیچ‌گونه علم بیماری‌شناسی استانداردی برای سقوط‌ها وجود ندارد، ولی برخی الگوهای بالینی رایج ممکن است دیده شوند و راهنمایی برای پی بُردن به علت سقوط باشند.

حملات اُفت و سقوط‌های متعاقب کولاپس حملات اُفت، سقوط‌های ناگهانی متعاقب کولاپس هستند که بدون از دست رفتن هشیاری رخ می‌دهند. بیمارانی که در اثر عدم وجود تونوسیتهٔ حفظ‌کنندهٔ وضعیت بدن دچار کولاپس می‌شوند، نوعی چالش تشخیصی را فراروی پزشک قرار می‌دهند. بیماران ممکن است گزارش کنند که پاهای‌شان ناگهان از زیر بدن‌شان «خالی شدند»؛ اعضای خانوادهٔ این بیماران ممکن است چنین توصیف کنند که بیمار، «یکهو کولاپس کرد». هیپوتانسیون وضعیتی ممکن است در برخی از چنین سقوط‌هایی، یکی از عوامل باشد، و این احتمال باید به‌طور کامل مورد ارزیابی قرار گیرد. به‌ندرت، کیست کولوئید بطن سوم می‌تواند به‌صورت انسداد متناوب سوراخ مونرو و متعاقباً حملهٔ اُفت تظاهر کند. با وجود آنکه سقوط‌های ناشی از کولاپس، در میان بیماران مسن‌تر دارای عوامل خطرساز عروقی شایع‌تر هستند، ولی نباید آنها را با حملات ایسکمیک [عروق] مهره‌ای- قاعده‌ای اشتباه گرفت.

سقوط‌های ناشی از سرنگونی برخی بیماران، تونوسیتهٔ خود را در عضلات ضد جاذبه حفظ کرده، ولی همانند تنهٔ درخت سقوط می‌کنند، گویی سازوکارهای دفاعی وضعیت بدن از کار افتاده باشند. چنین سقوط‌هایی ممکن است جهت ثابتی داشته باشند. بیمار دچار آسیب مخچه ممکن است به‌سمت ضایعه متمایل شده و سرنگون شود. بیماران دچار ضایعات دستگاه دهلیزی یا مسیرهای مرکزی آن ممکن است نیروی دافعهٔ جانبی و در نتیجه سقوط ناشی از سرنگونی را تجربه کنند. بیماران دچار فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده اغلب از پشت سقوط می‌کنند. سقوط‌هایی از این دست، در بیماران دچار مراحل پیشرفتهٔ بیماری پارکینسون که در آنها ناپایداری وضعیت بدن ایجاد شده است، رخ می‌دهند.

سقوط‌های ناشی از انجماد در راه‌رفتن الگوی سقوط دیگری که در بیماری پارکینسون و اختلالات مشابه رخ می‌دهد، سقوط ناشی از انجماد در راه‌رفتن است. پاها به زمین می‌چسبند و مرکز ثقل به حرکت خود ادامه می‌دهد، و سبب ایجاد نوعی عدم تعادل می‌شود که بیمار به‌دشواری می‌تواند از آن بهبود یابد. این توالی وقایع، می‌تواند سبب سقوط به‌طرف جلو شود. انجماد در راه‌رفتن می‌تواند در هنگامی که بیمار تلاش می‌کند به‌سمت راست یا چپ بچرخد و مسیر خود را تغییر دهد نیز رخ دهد. به‌همین ترتیب، بیماران دچار بیماری پارکینسون و راه‌رفتن شتابان ممکن است دریابند که پاهای‌شان قادر نیستند با همان شتاب گام بردارند و لذا ممکن است به‌سمت جلو سقوط کنند.

سقوط‌های ناشی از اختلال در حس بیماران دچار اختلالات دهلیزی، بینایی، یا پیکری- حسی، مستعد سقوط هستند. این بیماران، مشکلات خاصی در زمینهٔ کنار آمدن با کم بودن نور محیط یا راه‌رفتن بر روی زمین ناهموار دارند. آنان اغلب عدم تعادل ذهنی، تشویش، و ترس از سقوط را گزارش می‌کنند. اختلالات موجود در حس ارتعاش و وضعیت مفصل، در معاینهٔ بالینی مشهود هستند. این بیماران ممکن است به‌خوبی به مداخلهٔ نوتوانی پاسخ دهند.

ضعف و نحیف بودن بیماران فاقد قدرت کافی در عضلات ضد جاذبه، با مشکلاتی در هنگام برخاستن از روی صندلی مواجه بوده، در هنگام راه‌رفتن به‌سهولت خسته می‌شوند، و پس از برهم خوردن تعادل‌شان، با مشکلاتی در امر حفظ آن روبرو هستند. این بیماران اغلب نمی‌توانند پس از سقوط، برخیزند و ممکن است ناچار باشند تا مدتی طولانی بر روی زمین باقی بمانند تا کسی به کمک آنان بیاید. این نوع تغییر شرایط بدنی، اغلب قابل درمان است. تمرینات قدرت مقاومتی می‌توانند سبب افزایش تودهٔ عضلانی و قدرت اندام تحتانی شوند (حتی برای افرادی در دهه‌های نهم و دهم زندگی).

عوامل خطرساز سقوط

کارآمدترین رویکرد، همانا شناسایی پیشاپیش بیمار پُرخطر و قبل از ایجاد آسیب جدی است. بیمارانی که در معرض خطر بالا قرار دارند عبارت‌اند از بیماران بستری دچار تغییرات وضعیت روانی، بیماران ساکن آسایشگاه‌ها، بیماران دچار زوال ذهن (دمانس)، و بیمارانی که داروهایی را مصرف می‌کنند که توجه و آگاهی را مختل می‌سازند. بیماران دچار بیماری پارکینسون و سایر اختلالات راه‌رفتن نیز در معرض خطر بالاتری قرار دارند. در **(جدول ۳-۳۲)**، خلاصه‌ای از نتایج یک فرا- تحلیل (متا- آنالیز) انجام شده بر روی مطالعات آینده‌نگری ارائه شده است که به تعیین عوامل خطرساز اصلی سقوط اختصاص داشته‌اند.

جدول ۳-۳۲ فرا- تحلیل انجام شده بر روی عوامل خطرساز سقوط خلاصهٔ نتایج ۱۶ مطالعهٔ شاهددار

عامل خطرساز	میانگین RR (OR)	دامنه
ضعف	۴/۹	۱/۹-۱۰/۳
اختلال تعادل	۳/۲	۱/۶-۵/۴
اختلال راه‌رفتن	۳/۰	۱/۷-۴/۸
اختلال بینایی	۲/۸	۱/۱-۷/۴
محدودیت حرکت	۲/۵	۱/۰-۵/۳
اختلال شناخت	۲/۴	۲/۰-۴/۷
اختلال وضعیت عملکردی	۲/۰	۱/۰-۳/۱
هیپوتانسیون وضعیتی	۱/۹	۱/۰-۳/۴

علایم اختصاری: OR، نسبت شانس به‌دست آمده از مطالعات گذشته‌نگر؛ RR، خطر نسبی به‌دست آمده از مطالعات آینده‌نگر.

در اغلب موارد، می‌توان به برخی عوامل خطرساز مهم پرداخت و آنها را کاهش داد. مصرف بیش از حد دارو، ممکن است مهم‌ترین عامل خطرساز قابل تعدیل برای سقوط قلمداد شود.

درمان مداخلاتی برای کاهش خطر سقوط و آسیب

تلاش‌های لازم برای تعیین علت اختلال راه‌رفتن مربوطه و سازوکار زمینه‌ای سقوط در هر بیمار باید انجام گیرد. تغییرات وضعیتی در فشار خون و تعداد نبض باید ثبت شوند. نحوهٔ راه‌رفتن و برخاستن از روی صندلی باید از نظر ایمنی بررسی شوند. پس از قطعی شدن تشخیص، ارائهٔ درمان اختصاصی نیز امکان‌پذیر خواهد بود. مداخلهٔ درمانی اغلب برای بیماران مسن‌تری که در معرض خطر بالای سقوط قرار دارند (حتی چنانچه هیچ بیماری نورولوژیک نیز شناسایی نشود) توصیه می‌شود. بازدید منزل بیمار به‌منظور بررسی مخاطرات محیطی می‌تواند مفید واقع شود. برای افزایش سطح ایمنی، می‌توان انواع گوناگونی از توصیه‌ها را ارائه داد، مانند بهبود وضعیت نور محیط و نصب دستگیره و تعبیهٔ سطوح ضد لغزش.

هدف مداخلات نوتوانی، عبارت است از بهبود قدرت عضلانی و تثبیت تعادل و افزایش مقاومت بیمار در برابر آسیب. تمرینات شدید قدرت مقاومتی با استفاده از وزنه و دستگاه، برای افزایش تودهٔ عضلات (حتی در بیماران مسن‌تر و نحیف) مفید هستند. بهبود وضعیت قرارگیری بدن و نحوهٔ راه‌رفتن، سبب کاهش خطر سقوط و آسیب خواهد شد. بهبود قابل اندازه‌گیری، می‌تواند ظرف مدت چندهفته انجام تمرینات حاصل شده، و فواید حاصله در صورت استفاده از یک برنامهٔ نرمش ۱۰ تا ۲۰ دقیقه‌ای در منزل، تا ۶ ماه باقی خواهند ماند. این راهبُرد، به‌ویژه در بیماران دچار اختلالات تعادل ناشی از اختلالات دهلیزی و پیکری- حسی، با موفقیت همراه است. پژوهشگران نشان داده‌اند که نوعی برنامهٔ ورزشی Tai Chi، سبب کاهش خطر سقوط و آسیب در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون می‌شود.

۳۳e کتابخانهٔ ویدئویی اختلالات راه‌رفتن

Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael D. Geschwind

این فصل صرفاً دیجیتالی بوده، و در DVD همراه با این کتاب و نیز در پایگاه اینترنتی Access Medicin/Harrison's Online، و در کتاب الکترونیکی و ویراست‌های «app» از نوزدهمین ویراست اصول طب داخلی هاریسون قابل دسترس است.

مشکلات موجود در زمینهٔ راه‌رفتن و تعادل، از علل مهم سقوط، بروز حوادث، و کم‌توانی‌های حاصله (به‌ویژه در سال‌های انتهایی زندگی) بوده، و در اغلب موارد نیز پیام‌آور وجود نوعی بیماری نورولوژیک هستند. تشخیص زودهنگام (به‌ویژه برای بیماری‌های قابل درمان) ضروری است، زیرا می‌تواند سبب شود که آغاز اقدامات پیشگیرانه، به جلوگیری از سقوط‌های خطرناک و نیز به از میان برداشتن یا تعدیل علت زمینه‌ای منجر شود. در این ویدئو، نمونه‌هایی از اختلالات رامرفتن ناشی از بیماری پارکینسون، سایر اختلالات خارج‌هرمی، آتاکسی‌ها، و نیز سایر اختلالات شایع رامرفتن ارائه شده‌اند.

۳۴ سردرگمی و دلیریوم

S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

سردرگمی، که نوعی حالت ذهنی و رفتاری ناشی از کاهش قدرت درک، انسجام، و توانایی استدلال قلمداد می‌شود، یکی از شایع‌ترین مشکلاتی است که پزشکان در طب با آن روبرو می‌شوند، و تعداد پرشماری از مراجعات به بخش اورژانس، موارد بستری در بیمارستان، و مشاوره‌های حین بستری را سبب می‌شود. *دلیریوم*، که واژه‌ای است برای توصیف نوعی حالت سردرگمی حاد، هم‌چنان از علل مهم بیمارمندی و مرگ و میر قلمداد شده و تنها در ایالات متحده، سالانه بیش از ۱۵۰ میلیارد دلار از هزینه‌های مراقبت‌های سلامت را تشکیل می‌دهد. به‌رغم افزایش تلاش‌هایی که با هدف آگاهی از دلیریوم صورت می‌گیرند، این بیماری اغلب بدون تشخیص باقی می‌ماند (علی‌رغم این واقیعت که دلیریوم معمولاً تظاهر شناختی بیماری نورولوژیک یا طبی زمینه‌ای وخیم است).

ویژگی‌های بالینی دلیریوم

برای توصیف بیماران دچار دلیریوم، از عبارات متعددی استفاده می‌شود، از جمله *انسفالوپاتی*، *نارسایی حاد مغزی*، *حالت سردرگمی حاد*، و *روان‌پریشی واحد مراقبت‌های ویژه (ICU)* یا *پس از عمل جراحی*. دلیریوم دارای تظاهرات بالینی پرشماری است، ولی بنا به تعریف عبارت است از کاهش نسبتاً حاد شناخت که طرف مدت چندساعت یا چندروز نوسان می‌یابد. شاه‌علامت دلیریوم، عبارت است از اختلال در توجه، هرچند تمامی حوزه‌های شناختی- ازجمله حافظه، عملکرد اجرایی، کارکردهای دیداری- مکانی، و زبان- با درجات متغیری درگیر می‌شوند. علایم همراه که ممکن است در برخی موارد وجود داشته باشند، شامل تغییر چرخه‌های خواب- بیداری، اختلالات ادراکی مانند توهم یا هذیان، تغییر عاطفه، و یافته‌هایی در دستگاه خودمختار هستند که ناپایداری تعداد ضربان قلب و فشار خون را شامل می‌شوند.

دلیریوم، نوعی تشخیص بالینی است که فقط بر بالین بیمار مطرح می‌شود. بر اساس ویژگی‌های روانی- حرکتی افتراقی، دو زیرنوع برای آن توصیف شده‌اند- بیش‌فعال و کم‌فعال. سندرم شناختی مرتبط با محرومیت شدید از الکل (یعنی همان «دلیریوم ترمنس») همچنان نمونهٔ بارز زیرنوع بیش‌فعال بوده، و با توهمات بارز، سرآسیمگی، و انگیختگی بیش‌ازحد مشخص می‌شود که اغلب با ناپایداری مُهلک دستگاه خودمختار همراه است. در نقطهٔ کاملاً متضاد، زیرنوع کم‌فعال قرار دارد که نمونهٔ آن، مسمومیت با بنزودیازپین است و در آن، بیماران منزوی و آرام بوده، و کندی روانی- حرکتی و بی‌تفاوتی در آنان بارز است.

این تقسیم‌بندی دوگانهٔ زیرنوع‌های دلیریوم، ساختار مفیدی است، ولی بیماران اغلب در نقطه‌ای در امتداد طیفی قرار می‌گیرند که بین دو منتهی‌الیه بیش‌فعال و کم‌فعال قرارگرفته، و گاهی از یک سمت به سمت دیگر نوسان می‌کنند. بنابراین،

پزشکان باید با این طیف گستردهٔ تظاهرات دلیریوم آشنا باشند تا بتوانند تمامی بیماران دچار این اختلال شناختی بالقوه بازگشت‌پذیر را شناسایی کنند. بیماران بیش‌فعال، اغلب به‌سهولت و با توجه به ناپایداری دستگاه خودمختار، توهم، لرزش، و سرآسیمگی شدیدشان که کاملاً بارز است، تشخیص داده می‌شوند. بیمارانی که کم‌فعال و آرام هستند، بیشتر ممکن است در بخش‌های داخلی و در ICU نادیده انگاشته شوند.

پژوهشگران بر برگشت‌پذیر بودن دلیریوم تأکید می‌ورزند، زیرا بسیاری از علل آن مانند عفونت سیستمیک و اثرات داروها به سهولت قابل درمان هستند. اثرات شناختی بلندمدت دلیریوم تا حد بسیاری ناشناخته باقی مانده‌اند. برخی دوره‌های دلیریوم تا چند هفته، چند ماه، یا حتی چند سال ادامه می‌یابند. پایدار ماندن دلیریوم در برخی بیماران و میزان عود بالای آن می‌تواند ناشی از ناکافی بودن درمان اولیهٔ علت زمینه‌ای آن باشد. در برخی موارد دیگر، به‌نظر می‌رسد که دلیریوم سبب ایجاد آسیب نورولوژیک دایمی و مختل شدن شناخت شود. حتی اگر یک دورهٔ دلیریوم به‌طور کامل بهبود یابد، ممکن است برخی اثرات این اختلال تا مدتی طولانی ادامه یابند؛ خاطرهٔ بیماران از رویدادها پس از برطرف شدن دلیریوم بسیار متغیر بوده، از فراموشی کامل تا تجربهٔ مجدد دورهٔ وحشتناک سردرگمی به‌طور مکرر متفاوت است، یعنی مشابه آنچه در بیماران دچار اختلال استرس پس از سانحه دیده می‌شود.

عوامل خطرساز

یکی از راهبُردهای اثربخش پیشگیری اولیه برای دلیریوم، از شناسایی بیمارانی آغاز می‌شود که در معرض خطر بالای ابتلا به این بیماری قرار دارند، از جمله افرادی که مهیای عمل جراحی اختیاری می‌شوند، یا در بیمارستان بستری می‌شوند. اگرچه هیچ‌گونه نظام امتیازدهی معتبر و واحدی به‌عنوان نوعی ابزار غربالگری مورد توافق همگان وجود ندارد، ولی عوامل خطرساز کاملاً اثبات‌شدهٔ متعددی برای دلیریوم وجود دارند.

دو مورد از ثابت‌ترین عوامل خطرساز شناسایی شده، عبارت‌اند از سن بالاتر و اختلال عملکرد شناختی زمینه‌ای. حدود ۵۰ درصد افرادی که بیش از ۶۵ سال سن داشته یا در آزمون‌های استاندارد شناخت، نمرات پایین کسب می‌کنند، پس از بستری شدن در بیمارستان دچار دلیریوم می‌شوند. البته هنوز مشخص نیست که آیا سن و اختلال عملکرد شناختی زمینه‌ای، عوامل خطرساز واقعاً مستقلی به‌شمار می‌روند یا خیر. از دیگر عوامل مستعدساز می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: محرومیت حسی (مانند اختلال قبلی در شنوایی و بینایی)، و نیز شاخص‌های نامطلوب‌بودن وضعیت سلامت کلی، و ازجمله بیماری نورولوژیک یا طبی زمینه‌ای، سوءتغذیه، و بی‌تحرکی زمینه‌ای.

مخاطرات بیمارستانی برای ابتلای به دلیریوم عبارت‌اند از گذاردن کاتتر مثانه، مهارهای فیزیکی، محرومیت حسی و محرومیت از خواب، و افزودن سه داروی جدید یا بیشتر. پرهیز از چنین مخاطراتی از مؤلفه‌های کلیدی پیشگیری از دلیریوم و درمان آن به‌شمار می‌رود. عوامل خطرساز جراحی و بیهوشی برای ایجاد دلیریوم پس از عمل جراحی عبارت‌اند از عوامل مربوط به کنارگذر (بای‌پس) قلبی- ریوی، درمان ناکافی یا بیش از حد درد در دورهٔ بلافاصله پس از عمل جراحی، و احتمالاً داروهای خاصی مانند داروهای بیهوشی استنشاقی.

هم‌پوشانی چشمگیر بین دلیریوم و زوال ذهن (دمانس) **(فصل ۴۴۸)** سبب پیچیده‌تر شدن ارتباط بین این دو بیماری می‌شود، و افتراق دادن این دو از یکدیگر همواره آسان نیست. زوال ذهن (دمانس) و اختلال عملکرد شناختی قبلی، به‌عنوان عوامل خطرساز مهم دلیریوم عمل می‌کنند، و حداقل دوسوم موارد دلیریوم، در بیمارانی رخ می‌دهند که از قبل دچار زوال ذهن (دمانس) بوده‌اند. وجه مشخصهٔ شکلی از زوال ذهن (دمانس) همراه با پارکینسونیسم، که *دمانس همراه با اجسام لویی* نامیده می‌شود، عبارت است از سیر نوسان‌دار، توهمات بارز بینایی، پارکینسونیسم، و اختلال در توجه که به‌لحاظ بالینی به دلیریوم بیش‌فعال شباهت دارد؛ بیماران دچار این بیماری، بسیار مستعد ابتلا به دلیریوم هستند. دلیریوم در سالمندان اغلب بیانگر آسیب به مغز آنان است که به‌دلیل ابتلا به نوعی بیماری اضمحلال عصبی زمینه‌ای، آسیب‌پذیر شده است. بنابراین، ایجاد دلیریوم گاهی پیام‌آور آغاز نوعی اختلال مغزی است که تا پیش از این شناسایی نشده بوده است.

اپیدمیولوژی

دلیریوم شایع بوده، ولی میزان بروز گزارش شدهٔ آن بسته به معیارهای مورد استفاده برای تعریف این اختلال، بسیار متغیر است. برآوردهای به عمل آمده از دلیریوم در بیماران بستری در بیمارستان، از ۱۸ تا ۶۴ درصد متغیر بوده، و میزان‌های بالاتر در بیماران مسن و بیمارانی مشاهده می‌شود که تحت عمل جراحی

مفصل ران قرار می‌گیرند. در بیماران مسن‌تر بستری در ICU، میزان دلیریوم بسیار بالا بوده و به ۷۵ درصد می‌رسد. این بیماری حتی در یک‌سوم از بیماران مبتلا تشخیص داده نمی‌شود، و این تشخیص در محیط ICU بسیار دردسرساز است، زیرا به‌دلیل رخوت‌زایی و وجود بیماری سیستمیک وخیم، تشخیص اختلال عملکرد شناختی اغلب دشوار است. دلیریوم در ICU باید به‌عنوان یکی از تظاهرات مهم اختلال عملکرد عضوی مانند کبد، کلیه، یا نارسایی قلبی قلمداد شود. در خارج از محیط بیمارستان، دلیریوم در قریب به یک‌چهارم بیماران ساکن آسایشگاه‌ها و در ۵۰ تا ۸۰ درصد بیمارانی که مراحل انتهای زندگی را سپری می‌کنند، رخ می‌دهد. این برآوردها، بر فراوانی بسیار بالای این سندرم شناختی در بیماران مسن‌تر (یعنی جمعیتی که انتظار می‌رود در دهه‌های آینده رشد کند) تأکید می‌ورزند.

تا همین اواخر، دورهٔ دلیریوم به‌عنوان یک بیماری گذرا قلمداد می‌شد که پیش‌آگهی خوش‌خیمی داشت؛ ولی امروزه به‌عنوان اختلالی با میزان بیمارمندی چشمگیر و افزایش میزان مرگ و میر شناخته شده و اغلب بیانگر نخستین تظاهر از یک بیماری زمینه‌ای وخیم است. برآوردهایی که به‌تازگی از میزان مرگ و میر درون بیمارستانی در بین بیماران دچار دلیریوم به‌عمل آمده، از ۲۵ تا ۳۳ درصد متغیر بوده‌اند، یعنی میزانی مشابه با این میزان در بیماران دچار سپسیس. میزان مرگ و میر بیماران دچار دورهٔ دلیریوم درون بیمارستانی، در ماه‌های پس از بیماری، پنج برابر بالاتر از میزان آن در بیماران بستری هم‌سنی است که فاقد دلیریوم هستند. بیماران بستری شدهٔ دچار دلیریوم، دارای مدت اقامت بالاتری بوده، به‌احتمال بیشتری ممکن است پس از ترخیص به آسایشگاه منتقل شوند، و به‌احتمال بیشتری ممکن است دوره‌های بعدی دلیریوم و اختلال شناخت را تجربه کنند؛ در نتیجه، این بیماری دارای عواقب اقتصادی سنگینی است.

روند بیماریزایی

روند بیماریزایی و آناتومی دلیریوم کاملاً ناشناخته هستند. خاستگاه اختلال توجهی که به‌عنوان شاه‌علامت نورولوژیک-روان‌شناختی دلیریوم شناخته می‌شود، به‌طور پراکنده‌ای در داخل ساقهٔ مغزی، تالاموس، قشر پیش‌پیشانی، و قطعات آهیانه‌ای منتشر است. به‌ندرت، ضایعات کانونی مانند سکته‌های مغزی ایسکمیک سبب ایجاد دلیریوم در افرادی شده‌اند که از سایر جهات تندرست بوده‌اند؛ ضایعات بخش میانی- پشتی تالاموس و آهیانه‌ای راست، بیشتر از سایر ضایعات گزارش شده‌اند، که این خود بر اهمیت چنین مناطقی در روند بیماریزایی دلیریوم اشاره دارد. در اغلب موارد، دلیریوم از اختلالات گسترده‌ای در نواحی قشری و زیرقشری ناشی می‌شود، و نه از یک علت نوروآناتومیک کانونی. داده‌های نوار مغزی (EEG) در افراد مبتلا به دلیریوم معمولاً کُندی متقارن را نشان می‌دهند، یعنی یافته‌ای غیراختصاصی که از اختلال عملکرد مغزی منتشر حمایت می‌کند.

ناهنجاری‌های متعدد عصب‌رسانه‌ای، عوامل پیش‌التهابی، و برخی ژن‌های خاص، احتمالاً در روند بیماریزایی دلیریوم نقش دارند. کمبود استیل‌کولین ممکن است نقشی کلیدی را در این میان ایفا کند، و داروهای دارای خواص آنتی‌کولینرژیک نیز می‌توانند سبب ایجاد دلیریوم شوند. بیماران دچار زوال ذهن (دمانس) مستعد ابتلا به دوره‌های دلیریوم بوده، و بیماران دچار پاتولوژی آلزایمر و دمانس همراه با اجسام لویی یا دمانس بیماری پارکینسون، دارای حالت کمبود مزمن کولینرژیک به‌دلیل اضمحلال نورون‌های تولیدکنندهٔ استیل‌کولین در بخش قاعده‌ای مغز پیشین هستند. از این گذشته، سایر عصب‌رسانه‌ها نیز ممکن است در ایجاد این اختلال مغزی منتشر نقش داشته باشند. برای مثال، افزایش دوپامین نیز می‌تواند سبب ایجاد دلیریوم شود. آن دسته از بیماران دچار بیماری پارکینسون که با داروهای دوپامینرژیک درمان می‌شوند، ممکن است به حالتی شبیه به دلیریوم مبتلا شوند که ویژگی‌های آن عبارت‌اند از توهم بینایی، سیر نوسانی، و سردرگمی.

تمامی افرادی که در معرض تماس با یک عامل آسیب‌زای یکسان قرار می‌گیرند، نشانه‌های دلیریوم را بروز نخواهند داد. مقادیر پایین یک داروی آنتی‌کولینرژیک ممکن است هیچ‌گونه تأثیر شناختی برروی یک فرد بزرگسال جوان و سالم نداشته باشند، ولی در فرد مسن دچار دمانس (زوال ذهن) زمینه‌ای شناخته شده، سبب ایجاد دلیریوم واضح شوند، هرچند افراد جوان سالم نیز به‌دنبال مصرف مقادیر بسیار بالای داروهای آنتی‌کولینرژیک، دچار دلیریوم می‌شوند. این مفهوم یعنی ایجاد دلیریوم در اثر یک عامل آسیب‌زا در افراد دارای استعداد قبلی، در حال حاضر پذیرفته‌شده‌ترین ساختار آسیب‌شناختی در این زمینه قلمداد می‌شود. بنابراین، اگر فردی که پیش از این سالم بوده و هیچ‌گونه سابقهٔ شناخته‌شده‌ای از بیماری شناختی ندارد، به‌دنبال عامل آسیب‌زای نسبتاً خفیفی مانند عمل جراحی اختیاری یا

بستری شدن در بیمارستان، دچار دلیریوم شود، باید به‌فکر نوعی بیماری نورولوژیک زمینه‌ای شناسایی نشده مانند بیماری اضمحلال عصبی، سکته‌های مغزی متعدد قبلی، یا یک علت مغزی منتشر دیگر باشیم. بدین لحاظ، دلیریوم را می‌توان نوعی «آزمون استرس برای مغز» دانست که در آن، مواجهه با عوامل آسیب‌زای شناخته‌شده مانند عفونت سیستمیک و داروهای زیان‌آور می‌تواند سبب آشکار شدن قدرت ذخیرهٔ کاهش یافتهٔ مغز شده و پیام‌آور وجود نوعی بیماری زمینه‌ای وخیم و بالقوه درمان‌پذیر باشد.

برخورد با بیمار: دلیریوم

از آنجایی که تشخیص دلیریوم، ماهیت بالینی داشته و بر بالین بیمار مطرح می‌شود، در هنگام ارزیابی بیماران دچار حالات سردرگمی احتمالی، گرفتن شرح حال و انجام معاینهٔ بالینی دقیق ضروری است. ابزارهای غربالگری می‌توانند پزشکان و پرستاران را در شناسایی بیماران دچار دلیریوم یاری دهند، از جمله روش ارزیابی سردرگمی (CAM) **(جدول ۱-۳۴)**؛ مقیاس سندرم مغزی عضوی؛ مقیاس درجه‌بندی دلیریوم؛ و در ICU، نسخهٔ ویژهٔ ICU از CAM و امتیاز شناسایی دلیریوم. در هنگام استفاده از CAM کاملاً اعتبار‌یابی شده، تشخیص دلیریوم در صورت وجود موارد زیر مطرح می‌شود: (۱) شروع حاد و سیر نوسانی و (۲) عدم توجه که با یکی از موارد زیر همراه باشد (۳) تفکر آشفته یا (۴) تغییر سطح هشیاری. این مقیاس‌ها ممکن است قادر نباشند طیف کامل بیماران دچار دلیریوم را شناسایی کنند، و تمامی بیمارانی که دچار سردرگمی حاد هستند، باید صرف نظر از تظاهراتی که دارند، دچار دلیریوم قلمداد شوند، زیرا این بیماری می‌تواند انواع بسیار گوناگونی از ویژگی‌های بالینی را بروز دهد. سیری که ظرف مدت چند ساعت یا چند روز در نوسان است و ممکن است شب‌هنگام بدتر شود (و sundowning نامیده می‌شود)، متداول بوده ولی برای مطرح شدن تشخیص، ضروری نیست. در هنگام مشاهدهٔ بیمار، معمولاً تغییر سطح هشیاری یا اختلال در توجه دیده می‌شود. سایر ویژگی‌هایی که گاهی وجود دارند عبارت‌اند از تغییر چرخه‌های خواب- بیداری، اختلالات تفکر مانند توهم یا هذیان، ناپایداری دستگاه خودمختار، و تغییر عواطف.

جدول ۱-۳۴ الگوریتم تشخیصی روش ارزیابی سردرگمی (CAM)[a]

مطرح کردن تشخیص دلیریوم مستلزم وجود ویژگی‌های ۱ و ۲ و یکی از دو ویژگی ۳ یا ۴ است.
ویژگی ۱. شروع حاد و سیر نوسانی
این ویژگی با ارائهٔ پاسخ‌های مثبت به پرسش‌های زیر برآورده می‌شود: آیا شواهدی از تغییر حاد وضعیت روانی نسبت به وضعیت پایهٔ بیمار وجود دارد؟ آیا رفتار (نابهنجار) مربوطه، در طول روز نوسان داشته است، یعنی آیا حالت از بین رفتن و ایجاد شدن داشته است، یا آیا شدت آن افزایش و کاهش داشته است؟
ویژگی ۲. عدم توجه
این ویژگی با ارائهٔ پاسخ مثبت به پرسش زیر برآورده می‌شود: آیا بیمار با مشکلاتی در امر متمرکز کردن توجه خود مواجه بوده است؟ (برای مثال آیا حواس او به‌سهولت پرت می‌شده است) یا آیا با مشکلاتی در زمینهٔ دنبال کردن صحبت‌ها مواجه بوده است؟
ویژگی ۳. تفکر آشفته
این ویژگی با ارائهٔ پاسخ مثبت به پرسش زیر برآورده می‌شود: آیا تفکر بیمار، آشفته و نامنسجم بوده است (مانند گفتگوی نامربوط یا پرت و پلا، جریان نامشخص یا غیرمنطقی انگاره‌ها، یا پریدن از موضوعی به موضوع دیگر به صورت غیرقابل‌پیش‌بینی)؟
ویژگی ۴. تغییر سطح هشیاری
این ویژگی با ارائهٔ هر پاسخی به‌غیر از «هشیار» به پرسش زیر برآورده می‌شود: روی‌هم‌رفته، سطح هشیاری بیمار را چگونه درجه‌بندی می‌کنید: هشیار (طبیعی)، گوش‌به‌زنگ (بیش از حد هشیار)، لتارژیک (خواب‌آلود، به‌سهولت بیدار می‌شود)، بُهت (به سختی بیدار می‌شود)، یا اغما (غیر قابل بیدار کردن)؟

[a] اطلاعات مورد نظر معمولاً از یک فرد گزارش‌دهندهٔ قابل اعتماد، مانند یکی از اعضای خانواده، فرد مراقب، یا پرستار به‌دست می‌آید.

شرح حال

در آن دسته از بیماران مبتلا به دلیریوم که دچار تغییر سطح هشیاری یا اختلال در توجه هستند، گرفتن شرح حال دقیق ممکن است دشوار باشد. بنابراین، اطلاعات به‌دست آمده از یک منبع جانبی مانند همسر یا هر عضو دیگری از خانواده، بسیار ارزشمند است. مهم‌ترین بخش‌های سه‌گانهٔ شرح حال عبارت‌اند از عملکرد شناختی پایهٔ بیمار، سیر زمانی بیماری کنونی، و داروهای مصرفی فعلی.

عملکرد شناختی پیش از ابتلا را می‌توان از طریق منبع جانبی مورد نظر، و یا در صورت نیاز، از طریق بررسی پرونده‌های سرپایی ارزیابی کرد. دلیریوم بنا به تعریف، حکایت از تغییری نسبتاً حاد (معمولاً ظرف مدت چند ساعت تا چند روز) نسبت به سطح پایهٔ شناخت دارد. در نتیجه، مطرح کردن تشخیص نوعی حالت سردرگمی حاد، بدون در اختیار داشتن اطلاعاتی دربارهٔ عملکرد شناختی پایه، تقریباً غیر ممکن است. بدون در اختیار داشتن چنین اطلاعاتی، بسیاری از بیماران دچار زوال ذهن (دمانس) یا افسردگی ممکن است به‌اشتباه در هنگام ارزیابی منفرد اولیه، دچار دلیریوم قلمداد شوند. بیماران دچار تظاهرات کم‌فعال‌تر و بی‌تفاوت همراه با کُندی روانی- حرکتی، ممکن است فقط در هنگام مصاحبه با اعضای خانواده، افرادی متفاوت از سطح پایه تشخیص داده شوند. پژوهشگران نشان داده‌اند که شماری از ابزارهای معتبر، می‌توانند اختلال عملکرد شناختی را به‌درستی و با استفاده از نوعی امتیاز جانبی (از جمله مقیاس درجه‌بندی دمانس Blessed و درجه‌بندی بالینی دمانس [CDR]) تشخیص دهند. اختلال شناخت پایه (زمینه‌ای) در بیماران دچار دلیریوم شایع است. حتی چنانچه چنین شرح حالی از اختلال شناخت به‌دست نیاید، باز هم باید کاملاً به وجود نوعی اختلال نورولوژیک زمینه‌ای که پیش از این تشخیص نداده شده باشد، مشکوک بود.

تعیین سیر زمانی تغییر شناخت، نه‌تنها برای مطرح کردن تشخیص دلیریوم، بلکه برای مرتبط ساختن آغاز بیماری با علل بالقوه درمان‌پذیر مانند تغییرات اخیر در داروهای مصرفی یا علایم عفونت سیستمیک حایز اهمیت است.

داروها (و به‌ویژه ترکیبات دارای خواص رخوت‌زا یا آنتی‌کولینرژیک)، همچنان از علل شایع دلیریوم به‌شمار می‌روند. برآورد می‌شود که حدود یک سوم کل موارد دلیریوم، ثانویه به مصرف دارو هستند (به‌ویژه در سالمندان). شرح حال دارویی باید شامل تمامی داروهای نسخه‌شدنی و نیز داروهای بدون نیاز به نسخه و مواد گیاهی مصرفی بیمار، و نیز هر گونه تغییر اخیر در مقدار مصرف یا فرمولاسیون (و از جمله جایگزینی داروهای ژنریک به‌جای داروهای تجاری) باشد.

از مؤلفه‌های مهم دیگر شرح حال می‌توان به غربالگری علایم نارسایی عضوی یا عفونت سیستمیک اشاره کرد که در اغلب موارد، در ایجاد دلیریوم در سالمندان نقش دارند. سابقهٔ مصرف داروهای غیر قانونی، الکلیسم، یا مواجهه با توکسین‌ها، در بیماران جوان‌تر مبتلا به دلیریوم شایع است. سرانجام اینکه، پرسیدن پرسش‌هایی از بیمار و منبع جانبی وی دربارهٔ سایر علایمی که ممکن است با دلیریوم همراه باشند (مانند افسردگی)، می‌تواند به شناسایی اهداف درمانی بالقوه کمک کند.

معاینهٔ فیزیکی

معاینهٔ فیزیکی عمومی در بیمار دچار دلیریوم، باید شامل غربالگری دقیق از نظر نشانه‌های عفونت مانند تب، تاکی‌پنه، تودهٔ ریوی، سوفل قلبی، و سفتی گردن باشد. وضعیت مایع بیمار باید ارزیابی شود؛ هم دهیدراسیون و هم بیش‌بار مایع و در نتیجه هیپوکسمی، با دلیریوم همراه بوده‌اند، و هر دوی آنها به سهولت قابل اصلاح هستند.

نمای ظاهری پوست می‌تواند مفید باشد، به تحوی که نشان‌دهندهٔ یرقان در انسفالوپاتی کبدی، سیانوز در هیپوکسمی، یا جای سوزن در بیماران مصرف‌کنندهٔ داروهای داخل‌وریدی است.

معاینهٔ نورولوژیک مستلزم ارزیابی دقیق وضعیت روانی است. بیماران مبتلا به دلیریوم اغلب با سیری نوسان‌دار تظاهر می‌کنند؛ بنابراین، در هنگام استناد بر فقط یک نقطهٔ زمانی واحد در هنگام ارزیابی، ممکن است تشخیص بیماری نادیده انگاشته شود. برخی از بیماران (ولی نه همهٔ آنها)، الگوی بارز sundowning را بروز می‌دهند که همانا بدتر شدن وضعیت‌شان در هنگام شب است. در چنین مواردی، اگر ارزیابی بیمار صرفاً در طی ویزیت‌های دسته‌جمعی صبحگاهی صورت گیرد، ممکن است اطمینان‌بخشی کاذب حاصل شود.

تغییر سطح هشیاری، از برانگیختگی بیش از حد تا لتارژی تا اغما، در اکثر بیماران دچار دلیریوم وجود داشته و به سهولت بر بالین بیمار قابل ارزیابی است. در بیمار دارای سطح نسبتاً طبیعی هشیاری، غربالگری از نظر وجود اختلال توجه باید انجام شود، زیرا این اختلال، شاه‌علامت

نورولوژیک- روان‌شناختی کلاسیک دلیریوم است. توجه را می‌توان در هنگام گرفتن شرح حال از بیمار ارزیابی کرد. گفتار انحرافی، جریان قطعه‌قطعهٔ انگاره‌ها، یا عدم توانایی پیروی از فرامین پیچیده اغلب بیانگر وجود نوعی اختلال در توجه است. برای ارزیابی توجه، آزمون‌های نورولوژیک- روان‌شناختی تأیید شده‌ای وجود دارند، ولی آزمون سادهٔ فراخنای رو به جلوی ارقام که بر بالین بیمار انجام می‌شود، سریع و بسیار حساس است. در این آزمایه، از بیماران درخواست می‌شود تا رشته‌های تصادفی از ارقامی که به‌طور متوالی طولانی‌تر می‌شوند را تکرار کنند، و این کار با گفتن دو رقم متوالی با فاصلهٔ ۱ ثانیه به بیمار آغاز می‌شود. بزرگسالان سالم می‌توانند تا پیش از ارتکاب خطا، رشته‌ای مشتمل بر پنج تا هفت رقم را تکرار کنند؛ فراخنای ارقام معادل چهار یا کمتر، معمولاً بیانگر نوعی اختلال در توجه است، مگر اینکه موانعی در شنوایی یا زبان وجود داشته باشند. و بسیاری از بیماران دچار دلیریوم، دارای فراخنای ارقامی معادل سه یا کمتر هستند.

انجام آزمون‌های نورولوژیک- روان‌شناختی رسمی‌تر، می‌تواند در ارزیابی بیمار مبتلا به دلیریوم مفید باشد، ولی در بیماران بستری، معمولاً بیش از حد پرزحمت و وقت‌گیر است. آزمون وضعیت روانی مختصر (MMSE)، اطلاعاتی را دربارهٔ تشخیص موقعیت، زبان، و مهارت‌های دیداری- مکانی ارائه می‌دهد؛ مع‌هذا، اختلالات توجه در بیماران مبتلا به دلیریوم، سبب خواهند شد که عملکرد آنان در بسیاری از آزمایه‌های MMSE، و ازجمله هجاکردن واژهٔ «جهانی» به‌صورت وارونه و منها کردن ارقام به‌صورت متوالی، مختل‌شده و درنتیجه این آزمون غیرقابل‌اعتماد باشد.

بقیهٔ معاینهٔ نورولوژیک غربالگرانه باید بر شناسایی اختلالات نورولوژیک کانونی جدید متمرکز باشد. به‌ندرت ممکن است سکته‌های کانونی یا ضایعات توده‌ای، به‌تنهایی علت ایجاد دلیریوم باشند، ولی بیماران دچار بیماری‌های اضمحلال عصبی یا بیماری قلبی- عروقی گستردهٔ زمینه‌ای ممکن است نتوانند به‌لحاظ شناختی، حتی آسیب‌های جدید نسبتاً جدید را نیز تحمل کنند. بیماران باید از نظر سایر نشانه‌های بیماری‌های اضمحلال عصبی مانند پارکینسونیسم، غربالگری شوند، زیرا پارکینسونیسم نه تنها در بیماری پارکینسون نهان‌زاد، بلکه در سایر بیماری‌های ایجادکنندهٔ زوال ذهن (دمانس) مانند بیماری آلزایمر، دمانس همراه با اجسام لویی، و فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده نیز دیده می‌شود. وجود آستریکسی یا میوکلونوس چندکانونی در معاینهٔ حرکتی، غیر اختصاصی بوده، ولی معمولاً حکایت از آن دارد که نوعی علت متابولیک یا توکسیک در ایجاد دلیریوم دخیل بوده است.

اتیولوژی

برخی اتیولوژی‌ها را می‌توان به‌سهولت و از طریق گرفتن شرح حال و انجام معاینهٔ فیزیکی دقیق، کشف کرد، درحالی‌که برخی دیگر، مستلزم تأیید از طریق مطالعات آزمایشگاهی، تصویربرداری، یا سایر تست‌های کمکی هستند. گروهی بزرگ و متنوع از آسیب‌ها می‌توانند سبب ایجاد دلیریوم شوند، و علت ایجاد دلیریوم در بسیاری از بیماران، اغلب چند- عاملی است. فهرستی از علل شایع ایجاد کنندهٔ دلیریوم در **جدول ۲-۳۴** ارائه شده است.

داروهای نسخه‌شدنی، بدون نیاز به نسخه، و گیاهی همگی می‌توانند سبب ایجاد دلیریوم شوند. داروهای دارای خواص آنتی کولینرژیک، نارکوتیک‌ها، و بنزودیازپین‌ها، از علل بسیار شایع هستند، ولی تقریباً هر ترکیبی می‌تواند در بیمار مستعد، سبب اختلال عملکرد شناختی شود. در حالی که بیمار مسن مبتلا به دمانس (زوال ذهن) زمینه‌ای ممکن است به‌دنبال مواجهه با مقادیر نسبتاً پایینی از یک دارو، دچار دلیریوم شوند. ولی افرادی که کمتر مستعد باشند، ممکن است فقط با مقادیر بسیار بالای همان دارو دچار دلیریوم گردند. این یافته، بر اهمیت تعیین ارتباط زمانی بین تغییرات دارویی (از جمله مقدار و فرمولاسیون) و آغاز اختلال عملکرد شناختی تأکید دارد.

در بیماران جوان‌تر، توکسین‌ها و داروهای غیر قانونی، از علل شایع دلیریوم هستند. علاوه بر داروهای کلاسیک‌تر مورد سوء مصرف، افزایش اخیر در قابلیت دسترسی به متیلن‌دی‌اکسی‌متامفتامین (MDMA، اکستازی)، گاما- هیدروکسی‌بوتیرات (GHB)، «نمک‌های حمام»، حشیش صناعی، و کتامین که ماده‌ای شبیه به فن‌سیکلیدین (PCP) است، سبب شده است که تعداد افراد جوان دچار دلیریوم که به مراکز مراقبت‌های حاد مراجعه می‌کنند، افزایش یابد **(فصل ۴۶۹e)**. بسیاری از داروهای رایج نسخه‌شدنی مانند

جدول ۲-۳۴ علل شایع دلیریوم

توکسین‌ها
داروهای نسخه‌شدنی: به‌ویژه داروهای دارای خواص آنتی‌کولینرژیک، نارکوتیک‌ها، و بنزودیازپین‌ها
داروهای مورد سوء مصرف: مسمومیت با الکل و محرومیت از الکل، مواد افیونی، اکستازی، LSD، GHB، PCP، کتامین، کوکائین، «نمک‌های حمام»، ماری‌جوانا و اشکال صناعی آن
سموم: داروهای استنشاقی، منواکسید کربن، اتیلن‌گلیکول، آفت‌کش‌ها
بیماری‌های متابولیک
اختلالات الکترولیتی: هیپوگلیسمی، هیپرگلیسمی، هیپوناترمی، هیپرناترمی، هیپرکلسیمی، هیپوکلسیمی، هیپومنیزیمی
هیپوترمی و هیپرترمی
نارسایی تنفسی: هیپوکسمی و هیپرکربی
نارسایی کبدی/ انسفالوپاتی کبدی
نارسایی کلیوی/ اورمی
نارسایی قلبی
کمبودهای ویتامینی: B_{12}، تیامین، فولات، نیاسین
دهیدراسیون و سوء تغذیه
کم‌خونی
عفونت‌ها
عفونت‌های سیستمیک: عفونت‌های مجاری ادراری، پنومونی، عفونت‌های پوست و بافت‌های نرم، سپسیس
عفونت‌های دستگاه عصبی مرکزی: مننژیت، انسفالیت، آبسهٔ مغزی
بیماری‌های غدد درون‌ریز
هیپرتیروئیدیسم، هیپوتیروئیدیسم
هیپرپاراتیروئیدیسم
نارسایی غدهٔ فوق کلیوی
اختلالات قلبی- عروقی
حالات کاهش خونرسانی کلی
انسفالوپاتی ناشی از هیپرتانسیون
سکته‌های مغزی ایسکمیک کانونی و خونریزی (نادر): به‌ویژه ضایعات تالاموس و آهیانهٔ غیر غالب
اختلالات خود- ایمنی
واسکولیت دستگاه عصبی مرکزی
لوپوس مغزی
سندرم‌های پارانئوپلاستیک نورولوژیک
اختلالات مرتبط با تشنج
استاتوس اپیلپتیکوس غیر تشنجی
تشنج متناوب همراه با حالات پس از تشنج طولانی
اختلالات نئوپلاستیک
متاستازهای منتشر به مغز
گلیوماتوز مغزی
مننژیت کارسینوماتو
لنفوم دستگاه عصبی مرکزی
بستری شدن در بیمارستان
دلیریوم انتهایی در پایان زندگی

علایم اختصاری: GHB، گاما- هیدروکسی‌بوتیرات؛ LSD، لیسرژیک اسید دی‌اتیل‌آمید؛ PCP، فن‌سیکلیدین.

نارکوتیک‌های خوراکی و بنزودیازپین‌ها اغلب مورد سوء مصرف قرار گرفته و به‌سهولت در سطح خیابان‌ها قابل دسترس هستند. سوء مصرف الکل که به سطوح بالای سرمی منجر شود، سبب ایجاد سردرگمی می‌شود، ولی حالت شایع‌تر، محرومیت از الکل است که سبب دلیریوم بیش‌فعال می‌شود. محرومیت از بنزودیازپین و الکل باید در تمامی موارد دلیریوم مد نظر قرار گیرند، زیرا حتی بیمارانی که هر روز چند وعدهٔ انگشت‌شمار الکل مصرف می‌کنند می‌توانند در هنگام بستری شدن در بیمارستان، علایم محرومیت نسبتاً شدیدی را تجربه کنند.

اختلالات متابولیک مانند اختلالات الکترولیتی سدیم، کلسیم، منیزیم، یا گلوکز می‌توانند سبب ایجاد دلیریوم شوند، و تغییرات مختصر در این زمینه می‌توانند در افراد مستعد، سبب ایجاد اختلالات شناختی چشمگیری شود. از سایر علل شایع متابولیک می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: نارسایی کبد و کلیه، هیپرکربی و هیپوکسمی، کمبود ویتامین B_{12} و تیامین، اختلالات خود- ایمنی و از جمله واسکولیت دستگاه عصبی مرکزی، و اندوکرینوپاتی‌هایی مانند اختلالات تیروئید و غدهٔ فوق کلیوی.

عفونت‌های سیستمیک به‌ویژه در سالمندان سبب ایجاد دلیریوم می‌شوند. یک حالت رایج در این میان، عبارت است از ایجاد اختلال شناختی حاد در بیمار مبتلا به عفونت مجاری ادرار که دچار دمانس (زوال ذهن) زمینه‌ای نیز بوده است. پنومونی، عفونت‌های پوستی مانند سلولیت، و سپسیس آشکار نیز سبب ایجاد دلیریوم می‌شوند. این وضعیت موسوم به انسفالوپاتی سپتیک، که اغلب در واحد مراقبت‌های ویژه دیده می‌شود، احتمالاً در اثر آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی و اثرات مغزی منتشر آنها است. عفونت‌های دستگاه عصبی مرکزی مانند مننژیت، انسفالیت، و آبسه، از علل کمتر شایع دلیریوم هستند؛ مع‌هذا، با درنظر گرفتن میزان‌های مرگ و میر بالای این عفونت‌ها در صورت عدم درمان سریع، پزشکان باید همواره ظن بالایی نسبت به وجود آنها داشته باشند.

در برخی افراد مستعد، مواجهه با محیط ناآشنای خودِ بیمارستان می‌تواند سبب ایجاد دلیریوم شود. این علت، معمولاً به‌عنوان بخشی از نوعی دلیریوم چند- عاملی رخ داده و باید به‌عنوان تشخیصی پس از بررسی کامل و دقیق تمامی علل دیگر و رد آنها مطرح شود. بسیاری از راهبُردهای پیشگیری اولیه و درمان دلیریوم، شامل روش‌های نسبتاً ساده‌ای هستند که به جنبه‌هایی از شرایط بستری در بیمارستان می‌پردازند که بیشتر سبب ایجاد سردرگمی می‌شوند.

علل قلبی- عروقی دلیریوم، معمولاً ناشی از کاهش خونرسانی کلی به‌علت هیپوتانسیون سیستمیک ناشی از نارسایی قلبی، شوک سپتیک، دهیدراسیون، یا کم‌خونی هستند. سکته‌های مغزی کانونی در بخش میانی- پشتی تالاموس و قطعهٔ آهیانه‌ای سمت راست به‌ندرت می‌توانند سبب ایجاد حالت دلیریومی شوند. یک وضعیت شایع‌تر، خونریزی یا سکتهٔ مغزی کانونی جدید است که در بیمار دارای ذخیرهٔ مغزی کاهش یافته، سبب ایجاد سردرگمی می‌شود. در این بیماران، افتراق بین اختلال عملکرد شناختی ناشی از خودِ آسیب عصبی- عروقی جدید و دلیریوم ناشی از عوارض عفونی، متابولیک، و فارماکولوژیکی که ممکن است با بستری شدن متعاقب سکتهٔ مغزی همراه باشند، گاهی دشوار است.

از آنجایی‌که در دلیریوم، اغلب سیری نوسان‌دار دیده می‌شود، تشنج‌هایی بینابینی ممکن است در هنگام بررسی علل بالقوه نادیده انگاشته شوند. هم استاتوس اپیلپتیکوس بدون تشنج و هم تشنج‌های عمومی یا کانونی راجعهٔ متعاقب سردرگمی پس از تشنج می‌توانند سبب ایجاد دلیریوم شوند: انجام نوار مغزی (EEG) برای تشخیص این وضعیت الزامی است. فعالیت تشنجی که از یک کانون الکتریکی واقع در یک توده یا ناحیهٔ انفارکتوس گسترش می‌یابد، می‌تواند اختلال عملکرد شناختی کلی ناشی از ضایعات نسبتاً کوچک را توجیه کند.

ابتلای بیماران به دلیریوم در انتهای زندگی در مراکز مراقبت‌های تسکین‌بخش، بسیار رایج است. این وضعیت که گاهی *بی‌قراری پایانی* نامیده می‌شود، باید به‌سرعت شناسایی شده و به‌خوبی درمان شود، زیرا از علل مهم ناراحتی بیمار و اعضای خانوادهٔ وی در پایان زندگی است. باید به‌خاطر داشته باشیم که این بیماران ممکن است به علل شایع‌تر دلیریوم مانند عفونت سیستمیک نیز مبتلا باشند.

جدول ۳-۳۴	ارزیابی مرحله‌به‌مرحلهٔ بیمار دچار دلیریوم

ارزیابی اولیه
شرح حال با توجه ویژه به داروها (و از جمله داروهای بدون نیاز به نسخه و داروهای گیاهی)
معاینهٔ فیزیکی عمومی و معاینهٔ نورولوژیک
شمارش کامل سلول‌های خون
وضعیت الکترولیت‌ها شامل کلسیم، منیزیم، فسفر
تست‌های عملکرد کبدی، از جمله آلبومین
تست‌های عملکرد کلیوی
ارزیابی بعدی مرحلهٔ نخست که براساس ارزیابی اولیه صورت می‌گیرد
غربالگری عفونت سیستمیک
آزمایش کامل ادرار و کشت
رادیوگرافی قفسهٔ سینه
کشت‌های خون
الکتروکاردیوگرام
گازهای خون شریانی
غربالگری سرم و/ یا ادرار از نظر سم‌شناسی (در افراد جوان باید زودتر انجام گیرد)
تصویربرداری از مغز با MRI همراه با انتشار و گادولینیوم (که بهتر است) یا سی‌تی‌اسکن
در صورت شک به عفونت دستگاه عصبی مرکزی: پونکسیون کمری پس از تصویربرداری از مغز
در صورت شک به علت مرتبط با تشنج: الکتروانسفالوگرام (EEG) (اگر ظن بالایی وجود داشته باشد، باید بلافاصله انجام شود)
ارزیابی بعدی مرحلهٔ دوم
سطح ویتامین‌ها: B_{12}، فولات، تیامین
تست‌های آزمایشگاهی مربوط به غدد درون‌ریز: TSH و T_4 آزاد؛ کورتیزول
آمونیاک سرم
سرعت رسوب گلبولی
تست‌های سرولوژی خود- ایمنی: ANA، سطوح کمپلمان؛ p-ANCA، c-ANCA، تست‌های سرولوژی سرولوژی پارانئوپلاستیک را نیز در نظر داشته باشید
تست‌های سرولوژی عفونی: RPR؛ تست‌های سرولوژی قارچی و ویروسی در صورت وجود ظن بالا؛ آنتی‌بادی HIV
پونکسیون کمری (چنانچه تاکنون انجام نشده باشد)
MRI مغز همراه با گادولینیوم و بدون آن (چنانچه تاکنون انجام نشده باشد)

علایم اختصاری: ANA، آنتی‌بادی‌های ضد هسته؛ c-ANCA، آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل سیتوپلاسمی؛ p-ANCA، آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل اطراف هسته؛ RPR، رآژین پلاسمین سریع؛ TSH، هورمون محرک تیروئید.

ارزیابی آزمایشگاهی و تشخیصی

در رویکرد مقرون‌به‌صرفه نسبت به ارزیابی تشخیصی دلیریوم، انتخاب و انجام تست‌های بعدی بر اساس شرح حال و معاینهٔ فیزیکی صورت می‌پذیرد. به‌دلیل وجود علل بالقوهٔ بسیار پرشمار، هیچ الگوریتم بررسی ثابتی نمی‌تواند برای تمامی بیماران دچار دلیریوم مفید باشد، ولی یک رویکرد مرحله‌به‌مرحله، به‌تفصیل در **جدول ۳-۳٤** شرح داده شده است. اگر یک عامل ایجادکنندهٔ مشخص، مانند نوعی داروی مسبب شناسایی شود، ممکن است دیگر نیازی به انجام بررسی‌های بیشتر وجود نداشته باشد. مع‌هذا، اگر در ارزیابی اولیه، هیچ‌گونه علت احتمالی کشف نشود، باید جستجوی سریع و گسترده برای کشف علت زمینه‌ای آغاز شود. تست‌های آزمایشگاهی غربالگری پایه، شامل شمارش کامل سلول‌های خون، بررسی الکترولیت‌ها، و تست‌های عملکرد کلیه و کبد، باید در تمامی بیماران دچار دلیریوم انجام شوند. در بیماران مسن، انجام غربالگری از نظر

عفونت سیستمیک، شامل رادیوگرافی قفسهٔ سینه، آزمایش کامل ادرار و کشت، و احتمالاً کشت‌های خون، مهم است.

در افراد جوان‌تر، انجام غربالگری، سرم و ادرار از نظر سم‌شناسی و دارو، در همان مراحل ابتدایی بررسی باید انجام گیرد. سایر تست‌های آزمایشگاهی مربوط به دیگر علل خودایمنی، اندوکرینولوژی، متابولیک، و عفونی باید صرفاً برای بیمارانی انجام شود که تشخیص هنوز پس از انجام تست‌های اولیه، نامشخص مانده است.

پژوهشگران در مطالعات متعددی نشان داده‌اند که تصویربرداری از مغز در بیماران دچار دلیریوم اغلب هیچ کمکی به تشخیص نمی‌کند. مع‌هذا، اگر بررسی اولیه بی‌نتیجه باشد، اکثر پزشکان به‌سرعت به تصویربرداری از مغز روی می‌آورند تا علل ساختاری را رد کنند. سی‌تی‌اسکن بدون مادهٔ حاجب می‌تواند خونریزی‌ها و توده‌های بزرگ را شناسایی کند، ولی بعید است که از سایر جهات، به تعیین علت دلیریوم کمک کند. توانایی MRI در شناسایی اکثر سکته‌های مغزی ایسکمیک حاد و نیز ارائهٔ اطلاعات دقیق نوروآناتومیک (که رهنمودهایی را برای پی‌بُردن به بیماری‌های اضمحلال عصبی، نئوپلاستیک، التهابی، و عفونی فراهم می‌آورند)، آن را به تست تشخیصی انتخابی در این زمینه تبدیل کرده است. از آنجایی‌که تکنیک‌های MRI دارای محدودیت‌هایی به لحاظ در دسترس بودن، سرعت تصویربرداری، همکاری بیمار، و موارد ممنوعیت هستند، بسیاری از پزشکان، بررسی خود را با انجام سی‌تی‌اسکن آغاز کرده و چنانچه علت دلیریوم همچنان نامشخص باقی بماند، به سراغ MRI می‌روند.

پونکسیون کمری (LP) باید بلافاصله پس از تصویربرداری عصبی در تمامی بیمارانی انجام شود که به ابتلا به عفونت دستگاه عصبی مرکزی مشکوک هستند. بررسی مایع نخاعی می‌تواند در شناسایی بیماری‌های نئوپلاستیک و التهابی نیز مفید واقع شود. لذا، پونکسیون کمری باید در تمامی بیماران مبتلا به دلیریوم که بررسی علت دلیریوم در آنها بی‌نتیجه باقی مانده است، انجام شود. نوار مغزی (EEG) به‌صورت متداول برای بررسی علت دلیریوم انجام نمی‌شود، ولی چنانچه علل مرتبط با تشنج مطرح باشند، تست بسیار ارزشمندی قلمداد می‌شود.

درمان دلیریوم

درمان دلیریوم، با درمان عامل مسبب زمینه‌ای آغاز می‌شود (برای مثال، بیماران دچار عفونت‌های سیستمیک باید آنتی‌بیوتیک مناسب دریافت کنند، و اختلالات الکترولیتی زمینه‌ای باید به‌دقت اصلاح شوند). همین اقدامات درمانی در اغلب موارد سبب بهبود سریع دلیریوم می‌شوند. درمان کورکورانهٔ علامتی با استفاده از دارو، فقط سبب طولانی‌تر شدن مدت زمانی می‌شود که بیماران در حالت سردرگمی باقی می‌مانند، و می‌توانند سبب مخفی ماندن اطلاعات مهم تشخیصی شود.

روش‌های نسبتاً سادهٔ مراقبت‌های حمایتی، می‌توانند در درمان بیماران مبتلا به دلیریوم بسیار اثربخش باشند. بیان موقعیت زمانی و مکانی توسط پرستاران و اعضای خانواده به‌همراه استفاده از ساعت دیواری قابل رؤیت، تقویم دیواری، و پنجره‌هایی که دید به‌فضای آزاد را فراهم می‌آورند، می‌توانند سبب کاهش میزان سردرگمی شوند. با ارائهٔ عینک و سمعک به بیمارانی که به آنها نیاز دارند، می‌توان از انزوای حسی پیشگیری کرد. با دقت در تنظیم چرخه‌های خواب- بیداری، می‌توان تا حد بسیاری از بدترشدن وضعیت این بیماران در هنگام شب (sundowning) پیشگیری کرد. در طول روز، اتاق بیمار باید دارای نور کافی بوده و بیمار باید فعالیت‌ها یا نرمش‌هایی را انجام دهد که از چُرت زدن وی جلوگیری می‌کنند. در هنگام شب نیز فراهم آوردن محیطی تاریک و بی‌سر و صدا که با کمترین تداخل از سوی تیم مراقبت همراه باشد، می‌تواند استراحت مناسب را تضمین کند. این مداخلات در چرخهٔ خواب- بیداری به‌ویژه در محیط ICU مهم هستند، زیرا اقدامات معمول ۲۴ ساعتهٔ پیوسته در این محیط، در بسیاری از موارد سبب برانگیختن دلیریوم می‌شود. پژوهشگران نشان داده‌اند که تلاش برای فراهم آوردن محیطی شابه با محیط منزل تا حد امکان نیز به درمان دلیریوم و حتی پیشگیری از آن کمک می‌کند. ملاقات با دوستان و اعضای خانواده در سرتاسر طول روز، سبب می‌شود تا اضطراب ناشی از رویارویی دایمی با چهره‌های جدید

پزشکان و تیم مراقبت، به‌حداقل ممکن برسد. اگر به بیماران بستری در بیمارستان اجازه داده شود تا از همان ملحفه‌ها پتوهای خود در منزل، البسهٔ شخصی خود، و اقلامی که شب‌هنگام در کنار خود دارند استفاده کنند، محیط بیمارستان برای آنان کمتر غریبه خواهد بود و درنتیجه کمتر سبب ایجاد سردرگمی خواهد شد. اقدامات پرستاری ساده و استاندارد مانند حفظ وضعیت مایعات و تغذیهٔ صحیح، به‌همراه تدابیر مربوط به بی‌اختیاری و زخم شدن پوست نیز به کاهش میزان ناراحتی بیمار و سردرگمی ناشی از آن کمک می‌کنند.

در برخی موارد، بیماران تهدیدی برای ایمنی خود و ایمنی کارکنان بیمارستان قلمداد شده، و درمان حاد را ایجاب می‌کنند. زنگ اخبار متصل به تخت و مراقبان شخصی دایمی، در مقایسه با مهارهای فیزیکی کارایی بیشتری داشته و کمتر سبب گم‌گشتگی (از بین رفتن قدرت تشخیص موقعیت) می‌شوند. از تجویز مهارهای شیمیایی باید پیشگیری کرد، ولی فقط در موارد ضروری، تجویز داروهای ضد روان‌پریشی تیپیک یا آتیپیک با دوز بسیار کم در هنگام نیاز، اثربخش خواهد بود. به‌تازگی مشخص شده است که مصرف داروهای ضد روان‌پریشی در سالمندان، سبب افزایش میزان مرگ و میر می‌شود، که همین امر، بر اهمیت تجویز هوشمندانهٔ این داروها (و فقط به‌عنوان آخرین راه چاره) تأکید می‌ورزد. بنزودیازپین‌ها به‌دلیل خواص رخوت‌زایی که دارند، اغلب سبب بدتر شدن سردرگمی می‌شوند. اگرچه بسیاری از پزشکان هنوز هم از بنزودیازپین‌ها برای درمان سردرگمی حاد استفاده می‌کنند، ولی تجویز این داروها باید به مواردی محدود شود که دلیریوم در اثر محرومیت از بنزودیازپین یا الکل ایجاد شده باشد.

پیشگیری

با توجه به میزان بالای بیمارمندی ناشی از دلیریوم، و هزینه‌های گزاف مراقبت‌های سلامتی مربوطه، تدوین نوعی راهبُرد اثربخش برای پیشگیری از دلیریوم در بیماران بستری، بسیار مهم است. نخستین گام در این زمینه عبارت است از شناسایی صحیح بیماران پُرخطر و سپس، آغاز مداخلات مناسب. پژوهشگران نشان داده‌اند که پروتکل‌های استاندارد سادهٔ مورد استفاده برای درمان عوامل خطرساز دلیریوم (مانند معکوس شدن چرخهٔ خواب- بیداری، بی‌تحرکی، اختلال بینایی، اختلال شنوایی، محرومیت از خواب، و دهیدراسیون)، در این زمینه کارآمد هستند. پژوهشگران در کارآزمایی‌هایی که به‌تازگی در ICU انجام داده‌اند، بر دو مقوله متمرکز شده‌اند: (۱) شناسایی داروهای رخوت‌زایی مانند دکس‌مدتومیدین که کمتر ممکن است سبب ایجاد دلیریوم در بیماران بسیار بدحال شوند؛ و (۲) تدوین پروتکل‌هایی برای بیدار نگه‌داشتن بیمار در طول روز، به‌نحوی که داروهای رخوت‌زا به‌صورت منقطع تجویز شده و اعضای تیم مراقبت نیز موقعیت زمانی و مکانی بیمار را برای وی بازگو می‌کنند. تمامی بیمارستان‌ها و نظام‌های مراقبت سلامت باید با هدف کاهش میزان بروز دلیریوم تلاش کنند.

۳۵ دمانس

William W. Seeley, Bruce L. Miller

دمانس (زوال ذهن)، سندرمی با علل پرشمار بوده و بیش از ۵ میلیون نفر را در ایالت متحده مبتلا ساخته است و هزینهٔ کلی سالانهٔ مراقبت‌های سلامتی مربوط به آن، بین ۱۵۷ تا ۲۱۵ میلیارد دلار برآورد می‌شود. دمانس بنا به تعریف عبارت است از بدتر شدن توانایی‌های شناختی به‌صورت اکتسابی، که سبب مختل شدن عملکرد موفق در فعالیت‌های زندگی روزمره می‌شود. حافظهٔ دوره‌ای (یا همان توانایی به‌خاطر آوردن رویدادهایی با زمان و مکان اختصاصی)، شایع‌ترین عملکرد شناختی است که از بین می‌رود؛ ۱۰ درصد افراد بالای ۷۰ سال و ۲۰ تا ۴۰ درصد افراد بالای ۸۵ سال دچار اختلال حافظه‌ای هستند که به‌لحاظ بالینی قابل تشخیص است. دمانس علاوه بر حافظه، می‌تواند سایر عملکردهای ذهنی مانند زبان، توانایی‌های دیداری- مکانی، کنش، محاسبه، قضاوت، و توانایی‌های حل مسئله را نیز مختل سازد. اختلالات اجتماعی و نورولوژیک- روان‌پزشکی نیز در بسیاری از سندرم‌های دمانس رخ داده، و خود را به‌صورت افسردگی، بی‌تفاوتی، اضطراب، توهم، هذیان، سرآسیمگی، بی‌خوابی، اختلالات خواب، وسواس عملی، یا

مهارگسیختگی نشان می‌دهند. سیر بالینی مربوطه می‌توانـد بـه سه صورت دیده شود: با پیشرفت آهسته، مانند آنچه در بیماری آلزایمر (AD) دیده می‌شود؛ ایستا، مانند آنچـه در انسفالوپاتی ناشی از آنوکسی دیده می‌شود؛ یا دارای نوسان از روزی بـه روز دیگر یا از دقیقه‌ای به دقیقهٔ دیگر، مانند آنچه در دمانس همـراه با اجسام لـویی دیـده مـی‌شـود. اکثـر بیمـاران دچار AD کـه شایع‌ترین شکل از دمانس قلمداد می‌شود، در ابتدا دچار اختـلال حافظهٔ دوره‌ای می‌شوند، هرچند در سـایر انـواع دمـانس، ماننـد دمـانس پیشـانی- گیجگـاهی، اخـتلال حافظـه معمـولاً از ویژگی‌های بارز به‌شمار نمـی‌رود. **اختلالات مغزی کـانونی در فصل ۳۶ شرح داده شـده و در فصـل ۳۷e نیـز در قالـب کتابخانهٔ ویدئویی به‌تصـویر کشـیده شـده اسـت؛ رونـد بیماریزایی AD و اختلالات مـرتبط بـا آن در فصـل ۴۴۸ شرح داده خواهد شد.**

آناتومی کاربُردی انواع مختلف دمانس

سندرم‌هـای دمـانس در اثـر مختـل‌شـدن شـبکه‌هـای عصـبی اختصاصی در مقیاسـی گسـترده رخ مـی‌دهنـد؛ محـل و شـدت اختلال سیناپسی و عصبی، با یکدیگر ترکیب شده و ویژگی‌های بالینی مربوطه را ایجاد مـی‌کننـد **(فصـل ۳۶)**. رفتـار، خُلـق، و توجـه، از طریـق مسـیرهای دوپامینرژیـک، سـروتونرژیک، و نورآدرنرژیک صعودی تنظیم می‌شوند، درحـالی‌کـه پیـام‌رسـانی کولینرژیک نقشـی حیـاتی را در عملکردهـای حافظـه و توجـه حیاتی برعهده دارد. دمانس‌های مختلف از نظـر اختـلال نسـبی ایجادشده در عصب رسانهٔ مربوطـه، بـا یکـدیگر تفـاوت دارنـد؛ درنتیجه، این تشخیص دقیق اسـت کـه نـوع درمـان اثـربخش دارویی را تعیین می‌کند.

AD در ناحیهٔ اِنتورینال از بخـش میـانی قطعـهٔ گیجگـاهی آغاز شـده، تـا هیپوکامـپ گسـترش یافتـه، و سـپس بـه‌سـمت نئوکورتکس آهیانه‌ای و گیجگاهی جانبی و خلفی رسیده، نـو در نهایت اضمحلال گسترده‌تری را سبب می‌شود. *دمانس عروقـی*، بـا آسـیب کـانونی در مجموعـهٔ متنـوعی از نـواحی قشـری یـا زیرقشری یا مسیرهای مادهٔ سفید همراه است کـه سـبب قطـع گره‌های داخل شبکه‌های پراکنده می‌شود. AD بنـا بـر ماهیـت آناتومیک خود، معمولاً با اختلال حافظهٔ دوره‌ای تظاهر می‌کنـد که پس از مدتی با آفازی یـا مشـکلاتی در جهـت‌یـابی همـراه می‌شود. در نقطهٔ مقابل، دمانس‌هـایی ماننـد *دمـانس پیشـانی- گیجگاهی* (FTD) یا *بیماری هـانتینگتون* (HD) کـه در نـواحی پیشانی یا زیرقشـری آغـاز مـی‌شـوند، کمتـر ممکـن اسـت بـا مشکلات حافظه آغاز شده و بیشتر بـا اختلالاتـی در قضـاوت، خُلق، کنترل اجرایی، حرکت، و رفتار تظاهر می‌کنند.

ضایعات مسیرهای پیشانی- جسـم مخطـط، سـبب ایجـاد اثراتی اختصاصی و قابل‌پیش‌بینی بر روی رفتار می‌شوند. بخش پشتی- جانبی از قشـر پـیش‌پیشـانی، دارای ارتباطـاتی بـا نـوار مرکزی هستهٔ دُم‌دار است. ضایعات ایجاد شده در هستهٔ دُم‌دار یا بخش پشتی- جانبی از قشر پیش‌پیشانی یا در مسـیرهای مـادهٔ سفید که آنها را به‌یکدیگر مرتبط می‌کنند، می‌توانند سبب ایجاد اخـتلال عملکـرد اجرایی شـوند کـه بـه‌صـورت اخـتلال در برنامه‌ریزی و سازماندهی، کـاهش انعطـاف‌پـذیری شـناختی، و اختلال در حافظهٔ کاری تظاهر می‌کند. بخش حدقه‌ای جانبی از قشر پیشانی، با بخش شـکمی- میـانی از هسـتهٔ دُم‌دار مـرتبط بـوده، و ضـایعات ایـن سیسـتم سـبب ایجـاد تکـانش‌گـری، حواس‌پرتی، و مهارگسیختگی می‌شوند. قشر کمربندی قدامی و قشر پیش‌پیشانی میانی که در مجاورت آن قرار دارد، رشته‌هایی را به هستهٔ آکومبنس می‌فرستند، و اختلال در این سیستم سبب ایجاد بی‌تفاوتی، فقر کلامی، کُند شدن هیجان، یا حتـی گنگـی آکینتیک می‌شود. تمامی سیستم‌های قشـری- جسـم مخطـط، رشته‌هایی را به تالاموس و گوی رنگ‌پریده (گلوبوس پالیدوس) می‌فرستند که به لحاظ مکان‌نگـاری، سـازمان‌یافتـه هسـتند، و آسیب وارده بر این گروه‌ها نیز به‌طریقی مشابه مـی‌توانـد سـبب ایجاد سندرم بالینی آسیب قشری یا جسم مخطط شود.

علل دمانس

قوی‌ترین عامل خطرساز یگانه برای ابتلا بـه دمـانس، افـزایش سن است. میزان شیوع اختلال ناتوان‌کننده در حافظـه، بـه‌ازای هر دههٔ بالاتر از سن ۵۰ سـالگی افـزایش یافتـه، و معمـولاً بـا تغییـرات میکروسـکوپیک AD در هنگـام کالبدشـکافی همـراه است. با این وجود، برخی افراد ۱۰۰ ساله دارای عملکرد حافظـهٔ سالم بوده و هیچ‌گونه شواهدی از دمانسی که بـه لحـاظ بـالینی قابل ملاحظه باشد، در آنان دیده نمی‌شود. هنوز مشخص نیست که آیا دمانس، از پیامدهای اجتناب‌ناپذیر افزایش سن طبیعی در انسان قلمداد می‌شود یا خیر.

علل پرشمار دمانس در **جدول ۱-۳۵** ارائه شده‌اند. میـزان فراوانی هر بیماری، به گروه سنی مورد مطالعه، دسترسی گـروه

جدول ۱-۳۵	تشخیص افتراقی دمانس
شایع‌ترین علل دمانس	
بیماری آلزایمر	الکلیسم[a]
دمانس عروقی	طیف PDD/LBD
با انفارکتوس‌های متعدد	مسمومیت با دارو/ مواد مخدر[a]
بیماری منتشر مادهٔ سفید (بینس‌وانگر)	
علل کمتر شایع دمانس	
کمبودهای ویتامینی	اختلالات توکسیک
تیامین (B_1): انسفالوپاتی ورنیکه[a]	مسمومیت با مواد مخدر، دارو، و ترکیبات نارکوتیک[a]
B_{12} (اضمحلال مرکب تحت‌حاد)[a]	مسمومیت با فلزات سنگین[a]
اسید نیکوتینیک (پلاگرا)[a]	سموم آلی
نارسایی اندوکرین و سایر اعضا	روان‌پزشکی
هیپوتیروئیدیسم[a]	افسردگی (دمانس کاذب)[a]
نارسایی آدرنال و سندرم کوشینگ[a]	اسکیزوفرنی[a]
هیپو- و هیپرپاراتیروئیدیسم[a]	اختلال تبدیلی[a]
نارسایی کلیوی[a]	اختلالات اضمحلالی
نارسایی کبدی[a]	بیماری هانتینگتون
نارسایی ریوی[a]	آتروفی چند- دستگاهی
عفونت‌های مزمن	آتاکسی‌های ارثی (برخی اشکال)
HIV	طیف اضمحلال قطعهٔ پیشانی- گیجگاهی
سیفیلیس عصبی[a]	اسکلروز متعدد
پاپوواویروس (ویروس JC) (لُکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده)	سندرم داون بزرگسالان همراه با بیماری آلزایمر
سل، عفونت‌های قارچی و تک‌یاخته‌ای[a]	کمپلکس گاوم مشتمل بر ALS- پارکینسونیسم – دمانس
بیماری ویپل[a]	پریون (بیماری‌های کروتزفلد- جاکوب و گرشتمان- استراوسلر- شاینکر)
تروما به سر و آسیب منتشر مغزی	متفرقه
انسفالوپاتی تروماتیک مزمن	سارکوئیدوز[a]
هماتوم تحت‌سخت‌شامه‌ای (ساب‌دورال) مزمن[a]	واسکولیت‌ها[a]
پس از آنوکسی	CADASIL، غیره
پس از انسفالیت	پورفیری متناوب حاد[a]
هیدروسفالی با فشار طبیعی[a]	تشنج مغزی بدون حرکات تشنجی راجعه[a]
هیپوتانسیون درون‌جمجمه‌ای	بیماری‌های دیگر در کودکان یا نوجوانان
نئوپلاستیک	اضمحلال عصبی ناشی از پانتوتنات کیناز
تومور مغزی اولیه[a]	پان‌انسفالیت اسکلروزان تحت‌حاد
تومور مغزی متاستاتیک[a]	اختلالات متابولیک (بیماری‌های ویلسون و لی، لُکودیستروفی‌ها، بیماری‌های ذخیرهٔ چربی، جهش‌های میتوکندریایی)
انسفالیت خود- ایمنی/ پارانئوپلاستیک	

[a] دمانس بالقوه بازگشت‌پذیر.

علایم اختصاری: **ALS**، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک؛ **CADASIL**، آرتریوپاتی اتوزومی غالب مغزی همراه با انفارکتوس‌های زیرقشری و لُکوانسفالوپاتی؛ **LBD**، بیماری اجسام لویی؛ **PDD**، دمانس بیماری پارکینسون.

مربوطه به مراقبت‌های پزشکی، کشور زادگاه، و احتمالاً زمینه‌های نژادی یا قومی بستگی دارد. AD، شایع‌ترین علت دمانس در کشورهای غربی قلمداد شده، به‌نحوی که بیش از نیمی از کل بیماران را تشکیل می‌دهد. بیماری عروقی، دومین علت شایع دمانس به‌شمار می‌رود و به‌ویژه در بیماران سالمند یا جمعیت‌هایی شایع است که دسترسی محدودی به مراقبت‌های پزشکی دارند و در نتیجه عوامل خطرساز عروقی به‌حد کافی درمان نمی‌شوند. در اغلب موارد، آسیب عروقی مغز با اختلالات اضمحلال عصبی آمیخته هستند، و لذا حتی برای نوروپاتولوژیست‌ها نیز دشوار است که بتوانند برآورد کنند که چه بخشی از اختلال شناختی در هر بیمار، ناشی از بیماری عروق مغزی است. دمانس‌های همراه با بیماری پارکینسون (PD) (فصل ۴۴۹) شایع بوده و ممکن است چند سال پس از ابتلا به نوعی اختلال پارکینسونی ایجاد شوند (مانند آنچه در دمانس ناشی از PD یا همان PDD دیده می‌شود)، و یا آنکه به‌طور همزمان یا قبل از سندرم حرکتی مربوطه ایجاد شوند، مانند آنچه در دمانس همراه با اجسام لویی (DLB) دیده می‌شود. در بیمارانی با سن کمتر از ۶۵ سال، FTD با AD به‌عنوان شایع‌ترین علت ایجاد دمانس رقابت می‌کند. مسمومیت‌های مزمن، مانند مسمومیت‌های ناشی از مصرف الکل و داروهای نسخه‌شدنی، از علل مهم و اغلب درمان‌پذیر دمانس هستند. سایر اختلالات مندرج در جدول ۱-۳۵، ناشایع بوده ولی مهم هستند، زیرا بسیاری از آنها برگشت‌پذیر به‌شمار می‌روند. طبقه‌بندی بیماری‌های ایجادکنندهٔ دمانس به اختلالات برگشت‌پذیر و برگشت‌ناپذیر، رویکرد مناسبی برای تشخیص افتراقی است. البته با ظهور درمان‌هایی اثربخش برای بیماری‌های اضمحلال عصبی، این طبقه‌بندی دوگانه نیز منسوخ خواهد شد.

در مطالعه‌ای بر روی ۱۰۰۰ فرد مراجعه‌کننده به درمانگاه اختلالات حافظه، ۱۹ درصد دچار نوعی علت بالقوه برگشت‌پذیر برای اختلال شناختی و ۲۳ درصد دچار نوعی بیماری بالقوه برگشت‌پذیر همزمان بودند که می‌توانسته است در اختلال بیمار نقش داشته باشد. شایع‌ترین تشخیص‌های بالقوه برگشت‌پذیر سه‌گانه عبارت بودند از افسردگی، هیدروسفالی با فشار طبیعی (NPH)، و وابستگی به الکل؛ عوارض جانبی داروها نیز شایع بوده و باید در تمامی بیماران مدنظر قرار گیرند (جدول ۱-۳۵).

اختلال مختصر و تجمعی در حافظهٔ دوره‌ای، بخش رایجی از فرآیند افزایش سن است. این تجربهٔ ناخوشایند، که اغلب مایهٔ طنز و شوخی است، *فراموشی خوش‌خیم سالمندان* نامیده می‌شود. خوش‌خیم بدان مفهوم است که این فراموشی به‌قدری پیشرونده یا جدی نیست که سبب مختل شدن عملکردهای روزمرهٔ کارآمد و موفق باشد، هرچند که تعیین وجه تمایزی میان اختلال حافظهٔ خوش‌خیم و اختلال حافظهٔ چشمگیرتر، دشوار است. در سن ۸۵ سالگی، فرد معمولی می‌تواند تقریباً نیمی از اقلامی (مانند واژه‌های مندرج در یک فهرست) را فرابگیرد و به‌خاطر بیاورد که در سن ۱۸ سالگی می‌توانست فراگیرد و به‌خاطر آورد. نوعی اختلال شناختی قابل اندازه‌گیری که فعالیت‌های روزمره را به‌طور جدی مختل نمی‌کند، اغلب *اختلال شناختی خفیف* (MCI) نامیده می‌شود. عواملی که پیشرفت از MCI را به‌سمت دمانس AD پیش‌بینی می‌کنند عبارت‌اند از: اختلال حافظهٔ بارز، سابقهٔ خانوادگی دمانس، وجود یک آلل آپولیپوپروتئین ε4 (Apo ε4)، کوچک بودن حجم هیپوکامپ، نشانه‌های شبه AD از آتروفی قشر مغز، پایین بودن میزان $A\beta$ در مایع مغزی- نخاعی، و افزایش تائو یا شواهدی از رسوب آمیلوئید مغزی در تصویربرداری به‌روش توموگرافی با گسیل پوزیترون (PET).

دمانس‌های اضمحلالی اصلی عبارت‌اند از AD، DLB، FTD و اختلالات مرتبط با آن، HD، و بیماری‌های پریونی و از جمله بیماری کروتزفلد- جاکوب (CJD). این اختلالات همگی با تجمع غیر طبیعی نوعی پروتئین اختصاصی همراه هستند: $A\beta_{42}$ و تائو در AD؛ آلفا- سینوکلئین در DLB؛ تائو، پروتئین متصل‌شونده به TAR DNA با وزن مولکولی ۴۳ کیلودالتون (TDP-43)، یا پروتئین جوش‌خورده (*fused*) در سارکوم (FUS) در FTD؛ هانتینگتون در HD؛ و پروتئین پریونی بدتاخورده (PrP^{sc}) در CJD (جدول ۲-۳۵).

برخورد با بیمار: دمانس‌ها

سه مقولهٔ مهم، باید در اولویت قرار گیرند: (۱) بهترین تشخیص بالینی کدام است؟ (۲) کدام مؤلفه از سندرم دمانس، درمان‌پذیر یا برگشت‌پذیر است؟ (۳) آیا پزشک می‌تواند به

جدول ۲-۳۵ اساس مولکولی دمانس اضمحلالی

دمانس	اساس مولکولی	ژن‌های مسبب (کروموزوم)	ژن‌های حساسیت	یافته‌های پاتولوژیک
AD	Aβ/tau	*APP* (21), *PS-1* (14), *PS-2* (1) (کمتر از ۲٪ افراد حامل این جهش‌ها- اغلب در *PS-1* هستند)	Apo ε4 (19)	پلاک‌های آمیلوئید، کلافه‌هایی از رشته‌های کوچک عصبی، و ریسمان‌های نوروپیل
FTD	Tau	جهش‌های اینترونی و اگزونی *MAPT* (۱۷) (حدود ۱۰٪ موارد خانوادگی)	هاپلوتیپ H1 *MAPT*	انکلوزیون‌های گلیالی و نورونی Tau که از نظر توزیع و شکل ظاهری متغیر هستند
	TDP-43	*GRN* (۱۰٪ موارد خانوادگی)، *C9ORF72* (۳۰-۲۰٪ موارد خانوادگی)، *VCP* نادر، TARDBP بسیار نادر		انکلوزیون‌های گلیالی و نورونی TDP-43 که از نظر توزیع و شکل ظاهری متغیر هستند
	FUS	*FUS* بسیار نادر		انکلوزیون‌های گلیالی و نورونی FUS که از نظر توزیع و شکل ظاهری متغیر هستند
DLB	α-Synuclein	*SNCA* بسیار نادر (۴)	ناشناخته	انکلوزیون‌های نورونی آلفا- سینوکلئین
CJD	PrPsc	*PRNP* (20) (تا ۱۵٪ از بیماران حامل این جهش‌های غالب هستند)	هوموزیگوزیتهٔ کدون ۱۲۹ برای متیونین یا والین	رسوب PrPsc، اسپونژیوز پان‌لامینار

علایم اختصاری: AD، بیماری آلزایمر؛ CJD، بیماری کروتزفلد- جاکوب؛ DLB، دمانس همراه با اجسام لویی؛ FTD، دمانس پیشانی- گیجگاهی.

کاهش حجم کار تحمیل‌شده بر افرادی که مراقبت از بیمار را برعهده دارند، کمک کند؟ در **جدول ۳-۳۵**، مروری کلی بر برخورد با بیمار مبتلا به دمانس نشان داده شده است. دمانس‌های اضمحلالی عمده را می‌توان معمولاً با توجه به علایم اولیه؛ یافته‌های نورولوژیک- روان‌شناختی، نورولوژیک- روان‌پزشکی، و نورولوژیک؛ و ویژگی‌های تصویربرداری عصبی تشخیص داد (**جدول ٤-۳۵**).

شرح حال

شرح حال باید بر آغاز، طول مدت، و سرعت پیشرفت متمرکز باشد. آغاز سردرگمی به‌صورت حاد یا تحت‌حاد می‌تواند ناشی از دلیریوم (**فصل ۳٤**) بوده و جستجو برای مسمومیت، عفونت، یا اختلالات متابولیک را ایجاب می‌کند. فرد سالمندی که ظرف مدت چند سال، دچار اختلال حافظه‌ای می‌شود که به‌آهستگی پیشرفت می‌کند، احتمالاً از AD رنج می‌بَرد. علایم در قریب به ۷۵ درصد بیماران دچار AD، با علایم حافظه آغاز می‌شوند، ولی از دیگر علایم می‌توان به مشکلات مالی، رانندگی، خرید کردن، پیروی از فرامین، یافتن واژه‌ها، یا جهت‌یابی اشاره کرد. تغییر شخصیت، مهارگسیختگی، و افزایش وزن یا خوردن به‌صورت اجبارگونه، بر FTD دلالت دارند (نه بر AD). از دیگر علایمی که از FTD ابتدایی حکایت دارند می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: بی‌تفاوتی بارز، رفتارهای اجبارگونه، از بین رفتن احساس همدلی نسبت به دیگران، و اختلال پیشرونده در فصاحت کلام یا درک تک‌واژه‌ای و نیز سالم ماندن نسبی حافظه و توانایی‌های دیداری- و مکانی. تشخیص DLB با موارد زیر مطرح می‌شود: توهم بینایی زودرس؛ پارکینسونیسم؛ مستعد بودن به دلیریوم یا حساسیت نسبت به داروهای روان‌گردان؛ اختلال رفتار حرکت سریع چشم (RBD؛ از بین رفتن فلج

جدول ۳-۳۵ ارزیابی بیمار مبتلا به دمانس

ارزیابی متداول	تست‌های متمرکز اختیاری	تست‌های گهگاه مفید
شرح حال	تست‌های روان‌سنجی	نوار مغزی
معاینهٔ بالینی	رادیوگرافی قفسهٔ سینه	عملکرد پاراتیروئید
تست‌های آزمایشگاهی	پونکسیون کمری	عملکرد آدرنال
عملکرد تیروئید (TSH)	عملکرد کبدی	فلزات سنگین در ادرار
ویتامین B12	عملکرد کلیوی	سرعت رسوب گویچه‌های قرمز
شمارش کامل سلول‌های خون	غربالگری توکسین در ادرار	آنژیوگرام
الکترولیت‌ها	HIV	بیوپسی مغز
CT/MRI	آپولیپوپروتئین E	SPECT
	VDRL یا RPR	PET
		غربالگری آزمایشگاهی از نظر اتوآنتی‌بادی‌ها
طبقات تشخیصی		
علل برگشت‌پذیر	**دمانس‌های برگشت‌ناپذیر / اضمحلالی**	**اختلالات روان‌پزشکی**
مثال‌ها	مثال‌ها	افسردگی
هیپوتیروئیدیسم	آلزایمر	اسکیزوفرنی
کمبود تیامین	دمانس پیشانی - گیجگاهی	واکنش تبدیلی
کمبود ویتامین B_{12}	هانتینگتون	
هیدروسفالی با فشار طبیعی	دمانس همراه با اجسام لویی	
هماتوم ساب‌دورال	عروقی	
عفونت مزمن	لُکوانسفالوپاتی‌ها	
تومور مغزی	پارکینسون	
مسمومیت دارویی		
انسفالوپاتی خود- ایمن		
بیماری‌های درمان‌پذیر همراه		
	افسردگی	سرآسیمگی
	تشنج	«بُریدن» مراقبان
	بی‌خوابی	عوارض جانبی داروها

علایم اختصاری: PET، توموگرافی با گسیل پوزیترون؛ RPR، (تست) رِآژین پلاسمایی سریع؛ SPECT، توموگرافی کامپیوتری با گسیل فوتون منفرد؛ TSH، هورمون محرک تیروئید؛ VDRL، آزمایشگاه پژوهشی بیماری آمیزشی (تست مربوط به سیفیلیس).

عضلات اسکلتی در هنگام خواب‌دیدن)؛ یا سندرم کاپ‌گراس، یعنی این هذیان که فردی شیاد، جایگزین فردی آشنا شده است.

سابقهٔ سکتهٔ مغزی همراه با پیشرفت مرحله‌به‌مرحلهٔ نامنظم، از دمانس عروقی حکایت دارد. دمانس عروقی در صورت وجود هیپرتانسیون، فیبریلاسیون دهلیزی، بیماری عروق محیطی، و دیابت نیز به‌طور شایع دیده می‌شود. در بیمارانی که از بیماری عروق مغزی رنج می‌بَرَند، تعیین این موضوع که دمانس، ناشی از AD است یا بیماری عروقی یا تلفیقی از این دو، دشوار است، زیرا بسیاری از عوامل

جدول ۴-۳۵ افتراق بالینی دمانس‌های عمده

بیماری	نخستین علامت	وضعیت ذهنی	نورولوژیک- روان‌پزشکی	نورولوژی	تصویربرداری
AD	اختلال حافظه	اختلال حافظهٔ دوره‌ای	تحریک‌پذیری، اضطراب، افسردگی	در ابتدای امر طبیعی	آتروفی هیپوکامپ و قشر انتورینال
FTD	بی‌تفاوتی؛ اختلال در قضاوت/ بینش، تکلم/ زبان؛ پُرحرفی	پیشانی/ اجرایی و/ یا زبان؛ توانایی نقاشی کردن حفظ می‌شود	بی‌تفاوتی، مهارگسیختگی، پُرخوری، رفتارهای جبری	ممکن است دچار فلج در نگاه عمودی، ریژیدیتهٔ محوری، دیستونی، دست بیگانه، یا MND باشند	آتروفی قطعهٔ پیشانی، جزیره‌ای، و/ یا گیجگاهی؛ معمولاً قطعهٔ آهیانه‌ای خلفی سالم باقی می‌ماند
DLB	توهم بینایی، اختلال رفتار در خواب REM، دلیریوم، سندرم کاپگراس، پارکینسونیسم	توانایی نقاشی‌کردن و پیشانی/ اجرایی؛ حافظه سالم می‌ماند؛ مستعد به دلیریوم	توهم بینایی، افسردگی، اختلال خواب، هذیان	پارکینسونیسم	آتروفی قطعهٔ آهیانه‌ای خلفی؛ اندازهٔ هیپوکامپ‌ها بزرگ‌تر از اندازهٔ آنها در AD است
CJD	دمانس، خُلق، اضطراب، اختلالات حرکتی	متغیر، پیشانی/ اجرایی، قشری کانونی، حافظه	افسردگی، اضطراب، روان‌پریشی در برخی‌ها	میوکلونوس، ریژیدیته، پارکینسونیسم	نواری شدن قشر مغز و افزایش سیگنال MRI به‌روش انتشار یا FLAIR در عقده‌های قاعده‌ای یا تالاموس
عروقی	اغلب ولی نه همیشه ناگهانی؛ متغیر؛ بی‌تفاوتی، سقوط، ضعف کانونی	پیشانی/ اجرایی، کُند شدن شناخت؛ حافظه می‌تواند سالم بماند	بی‌تفاوتی، هذیان، اضطراب	معمولاً کُندی حرکتی، اسپاستیسیته؛ می‌تواند طبیعی باشد	انفارکتوس‌های قشری و/ یا زیرقشری، بیماری مادهٔ سفید درهم‌آمیخته

علایم اختصاری: AD، بیماری آلزایمر؛ CBD، اضمحلال قاعده‌ای قشری؛ CJD، بیماری کروتزفلد- جاکوب؛ DLB، دمانس همراه با اجسام لویی؛ FLAIR، بازیابی معکوس با تقلیل مایع؛ FTD، دمانس پیشانی- گیجگاهی؛ MND، بیماری نورون حرکتی؛ PSP، فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده؛ REM، حرکات سریع چشم.

خطرساز مربوط به دمانس عروقی، و از جمله دیابت، کلسترول بالا، افزایش هوموسیستئین، و فعالیت اندک ورزشی، عوامل خطرساز شناخته‌شده‌ای برای AD نیز به شمار می‌روند. از این گذشته، بسیاری از بیمارانی که مشکلات عروقی، نقش عمده‌ای در دمانس آنها دارد، فاقد شرح حال اختلال مرحله‌به‌مرحله هستند. پیشرفت سریع همراه با ریژیدیته و میوکلونوس، بر CJD دلالت دارند (فصل ۴۵۳e). تشنج می‌تواند بیانگر سکتهٔ مغزی یا نئوپلاسم باشد، ولی در AD (و به‌ویژه نوعی از AD که در سنین پایین آغاز می‌شود) نیز رخ می‌دهد. اختلال راه‌رفتن در دمانس عروقی، PD/DLB، یا NPH شایع است. وجود سابقهٔ رفتارهای جنسی پُرخطر یا مصرف مواد مخدر وریدی، باید پزشک را به‌فکر جستجوی عفونت دستگاه عصبی مرکزی (به‌ویژه HIV یا سیفیلیس) بیاندازد. وجود سابقهٔ ترومای مکرر به سر می‌تواند بیانگر هماتوم تحت‌سخت‌شامه‌ای (ساب‌دورال) مزمن، انسفالوپاتی تروماتیک مزمن (نوعی دمانس پیشرونده که بهترین نمونهٔ آن در ورزشکارانی دیده می‌شود که به ورزش‌های پُربرخورد مانند بوکس و فوتبال آمریکایی می‌پردازند)، هیپوتانسیون درون‌جمجمه‌ای، یا NPH باشد. شروع تحت‌حاد فراموشی و

روان‌پریشی همراه با افزایش سیگنال T2 در بخش مزیال گیجگاهی در تصویر MRI به‌روش FLAIR (بازیابی معکوس با تقلیل مایع) باید نگرانی پزشک را دربارهٔ انسفالیت لیمبیک پارانئوپلاستیک برانگیزاند (به‌ویژه در افرادی که به مدت طولانی سیگار مصرف می‌کرده‌اند یا بیماران دیگری که در معرض خطر ابتلا به سرطان قرار دارند). بیماری‌های خودایمنی مرتبط، مانند انسفالوپاتی با واسطهٔ آنتی‌بادی علیه گیرندهٔ NMDA (اِن- متیل- دی- آسپارتات) یا علیه VGKC (کانال پتاسیمی وابسته به ولتاژ) نیز می‌توانند با نمای تصویربرداری و سرعت پیشرفت مشابه، با بدون تظاهرات حرکتی مشخصهٔ بیماری مانند میوکیمیا (در مورد آنتی‌بادی ضد VGKC) و تشنج دیستونیک بازویی- صورتی (در مورد آنتی‌بادی ضد NMDA) تظاهر کنند. سوءمصرف الکل، با خطر سوءتغذیه و کمبود تیامین همراه است. گیاه‌خواری مطلق، پرتوتابی به روده، زمینهٔ خود- ایمنی، سابقهٔ عمل جراحی قدیمی بر روی معده، و درمان طولانی‌مدت سوءهاضمه یا ریفلاکس معده به مری با آنتی‌هیستامین‌ها، فرد را مستعد کمبود ویتامین B_{12} می‌کنند. برخی مشاغل خاص، مانند اشتغال در کارخانهٔ تولید مواد شیمیایی یا باتری‌سازی می‌توانند بیانگر مسمومیت با فلزات سنگین باشند. بررسی دقیق داروهای مصرفی، به‌ویژه داروهای رخوت‌زا و مسکن‌ها، می‌تواند موضوع مسمومیت مزمن دارویی را مطرح سازد. سابقهٔ خانوادگی اتوزومی غالب در HD و نیز در شکل‌های خانوادگی از AD، FTD، DLB، یا اختلالات پریونی یافت می‌شود. وجود سابقه‌ای از اختلالات خُلقی، مرگ اخیر یکی از عزیزان، یا نشانه‌های افسردگی مانند بی‌خوابی یا کاهش وزن، احتمال اختلالات شناختی ناشی از افسردگی را مطرح می‌سازند.

معاینهٔ فیزیکی و نورولوژیک

برای تأیید تشخیص دمانس، جستجوی سایر نشانه‌های درگیری دستگاه عصبی مرکزی، و جستجوی سایر نشانه‌هایی که از وجود نوعی بیماری سیستمیک حکایت دارند که ممکن است سبب ایجاد اختلال شناختی مورد نظر شده باشد، انجام معاینهٔ کامل عمومی و نورولوژیک ضروری است. در AD تیپیک، سیستم‌های حرکتی تا اواخر سیر بیماری سالم باقی می‌مانند. در نقطهٔ مقابل، بیماران دچار FTD اغلب به ریژیدیتهٔ محوری، فلج نگاه فوق‌هسته‌ای، یا بیماری نورون حرکتی (که از وجود اسکلروز جانبی آمیوتروفیک [ALS] حکایت دارد) مبتلا می‌شوند. در DLB علایم ابتدایی ممکن است شامل آغاز جدید نوعی سندرم پارکینسونی (لرزش در هنگام استراحت، ریژیدیتهٔ چرخ‌دنده‌ای، برادی‌کینزی، راه‌رفتن با قدم‌های کوتاه و سریع) باشند. ولی DLB اغلب با توهم بینایی با دمانس آغاز می‌شود. علایم قابل انتساب به بخش تحتانی ساقهٔ مغزی (RBD، مشکلات گوارشی یا خودمختار) ممکن است چند سال یا حتی چند دهه پیش از پارکینسونیسم یا دمانس ظهور کنند. ویژگی‌های سندرم قشری- قاعده‌ای (CBS) عبارت‌اند از ریژیدیته و آکینزی نامتقارن، دیستونی، میوکلونوس، پدیدهٔ اندام بیگانه، نشانه‌های هرمی، و اختلالات پیش‌پیشانی مانند آفازی بدون فصاحت با یا بدون اختلال حرکتی در گفتار، اختلال عملکرد اجرایی، آپراکسی، یا اختلال رفتاری. فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده (PSP) با سقوط‌های غیر منتظره، ریژیدیتهٔ محوری، دیسفاژی، و اختلالاتی در نگاه عمودی همراه است. از علایمی که بر CJD دلالت دارند، می‌توان به وجود ریژیدیتهٔ منتشر، حالت گنگی- بی‌حرکتی، و میوکلونوس بارز و اغلب حساس به یکّه‌خوردن اشاره کرد.

همی‌پارزی یا سایر اختلالات نورولوژیک کانونی، از دمانس عروقی یا تومور مغزی حکایت دارند. دمانس همراه با نوعی میلوپاتی و نوروپاتی محیطی، بیانگر کمبود ویتامین B_{12} است. نوروپاتی محیطی می‌تواند نشانگر کمبود نوعی ویتامین دیگر، مسمومیت با فلزات سنگین، اختلال عملکرد تیروئید، بیماری لایم، یا واسکولیت نیز باشد. پوست خشک و سرد، ریزش مو، و برادی‌کاردی بر هیپوتیروئیدیسم دلالت دارند. سردرگمی با سیر نوسان‌دار و همراه با حرکات قالبی تکراری، می‌تواند بیانگر تشنج لیمبیک، گیجگاهی، یا پیشانی در همان لحظه باشد. در سالمندان، کاهش شنوایی یا اختلال بینایی می‌توانند سبب ایجاد سردرگمی و گم‌گشتگی شوند که به اشتباه، دمانس تفسیر می‌شود. مع‌هذا، کاهش شنوایی مفرط حسی- عصبی دوطرفه در

بیمار جوان‌تر با قد کوتاه یا میوپاتی باید نگرانی پزشک را از ابتلای بیمار به نوعی اختلال میتوکندریایی برانگیزاند.

معاینهٔ شناختی و نورولوژیک- روان‌پزشکی

برای تشخیص دمانس و پیگیری پیشرفت، می‌توان از ابزارهای غربالگری ساده و سریع مانند آزمون وضعیت روانی مختصر (MMSE)، ارزیابی شناختی مونترال (MOCA)، و Cognistat استفاده کرد. البته هیچ‌یک از این تست‌ها، حساسیت بالایی برای تشخیص دمانس در مراحل ابتدایی نداشته و نمی‌توانند بین سندرم‌های مختلف دمانس افتراق گذارند. MMSE، آزمونی ۳۰ امتیازی برای ارزیابی عملکرد شناختی است، به‌طوری‌که به هر پاسخ صحیح، یک امتیاز تعلق می‌گیرد. این آزمون شامل تست‌هایی در عرصه‌های زیر است: تشخیص موقعیت (مانند، شناسایی فصل/ تاریخ/ ماه/ سال/ طبقهٔ ساختمان/ بیمارستان/ شهر/ ایالت/ کشور)؛ نامیدن (مانند ذکر نام سه جسم و تکرار آنها)؛ فراخوانی (مانند به‌خاطر آوردن همان سه جسم پس از گذشت ۵ دقیقه)؛ و زبان (مانند نامیدن مداد و ساعت مچی؛ تکرار «بدون استفاده از اگر، و، یا ولی»؛ پیروی از یک فرمان ۳ مرحله‌ای؛ پیروی از یک فرمان کتبی؛ و نوشتن یک جمله و کپی کردن یک نقاشی). در اکثر بیماران دچار MCI و برخی بیماران دچار AD آشکار به‌لحاظ بالینی، تست‌های غربالگری انجام شده بر بالین بیمار ممکن است نتایج طبیعی دربرداشته باشند، و ممکن است استفاده از مجموعه‌ای جامع‌تر و چالش‌برانگیزتر از تست‌های نورولوژیک- روان‌شناختی ضرورت یابد. هنگامی که علت ایجاد سندرم دمانس، همچنان مبهم باشد، نوعی ارزیابی اختصاصی‌تر باید انجام گیرد که شامل آزمایه‌هایی برای حافظهٔ کاری و دوره‌ای، عملکرد اجرایی، زبان، و توانایی‌های ادراکی و دیداری- مکانی باشد. در AD، اختلالات زودرس شامل حافظهٔ دوره‌ای، ایجاد طبقه («ظرف مدت ۱ دقیقه هر تعداد حیوان که می‌توانی را نام ببر»)، و توانایی بازسازی دیداری هستند. معمولاً اختلال در حافظهٔ دوره‌ای دیداری یا کلامی، نخستین اختلالات نورولوژیک- روان‌شناختی هستند که تشخیص داده می‌شوند، و آزمایه‌هایی که مستلزم آن هستند که بیمار فهرستی طولانی از واژه‌ها یا مجموعه‌ای از تصاویر را پس از یک تأخیر از پیش تعیین شده، به‌خاطر آورد، وجود اختلالاتی را در اکثر بیماران نشان خواهند داد. در FTD، زودرس‌ترین اختلالات مشاهده شده در تست‌های شناختی شامل عملکرد زبانی (تکلم یا نامیدن اجسام) یا کنترل اجرایی هستند، ولی برخی بیماران به‌رغم ابتلا به اختلالات اجتماعی- هیجانی شدید، هیچ‌یک از این دو یافته را بروز نمی‌دهند. بیماران مبتلا به PDD یا DLB، دچار اختلالات شدیدتری در عملکرد دیداری- مکانی هستند، ولی عملکرد آنها در آزمایه‌های حافظهٔ دوره‌ای، بهتر از بیماران مبتلا به AD است. بیماران مبتلا به دمانس عروقی، اغلب ترکیبی از اختلالاتی در کنترل اجرایی و اختلال دیداری- مکانی را بروز می‌دهند، و کُندی روانی- حرکتی نیز در آنها چشمگیر است. در دلیریوم، بارزترین اختلالات شامل توجه، حافظهٔ کاری، و عملکرد اجرایی است، و همین امر، ارزیابی سایر حوزه‌های شناختی را چالش‌برانگیز و اغلب بی‌نتیجه می‌سازد.

انجام ارزیابی عملکردی نیز ضروری است، زیرا به پزشک کمک می‌کند تا تأثیر روزمرهٔ اختلال مربوطه بر روی حافظه، امور اجتماعی، مشغولیات، قضاوت، لباس‌پوشیدن، و خوردن بیمار را تعیین کند. آگاهی از توانایی‌های عملکردی بیمار به پزشک و اعضای خانوادهٔ بیمار کمک خواهد کرد تا رویکردی درمانی را برای بیمار سازماندهی کنند.

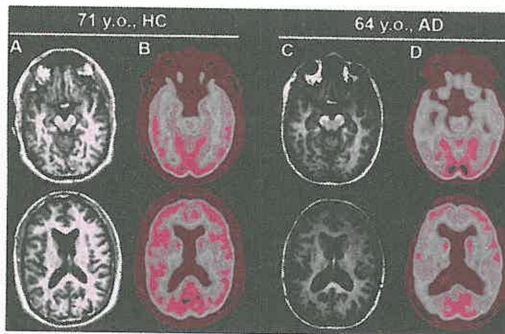
ارزیابی نورولوژیک- روان‌شناختی نقش مهمی را در تشخیص، پیش‌آگهی، و درمان ایفا می‌کند. در مراحل اولیهٔ AD، بارزترین تغییرات روان‌پزشکی عبارت‌اند از حالات افسردگی خفیف، انزوای اجتماعی، و تحریک‌پذیری یا اضطراب، ولی بیماران اغلب ارتباطات اجتماعی اصلی را تا مراحل میانی یا انتهایی (یعنی در همان زمان‌هایی که ممکن است هذیان، سرآسیمگی، و اختلال خواب بروز کند) حفظ می‌کنند. در FTD، تغییرات شخصیتی چشمگیر همراه با بی‌تفاوتی، پُرخوری، وسواس‌های عملی، مهارگسیختگی، سرخوشی، و از بین رفتن حس هم‌دلی شایع بوده و از همان اوایل بروز می‌کنند. DLB با توهم بینایی، هذیان‌های مرتبط با هویت شخص یا مکان، RBD، و خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز همراه است. نوسانات شدید نه تنها در شناخت، بلکه در برانگیختگی نیز رخ می‌دهند. دمانس

عروقی می‌تواند با علایم روان‌پزشکی مانند افسردگی، اضطراب، هذیان، مهارگسیختگی، یا بی‌تفاوتی تظاهر کند.

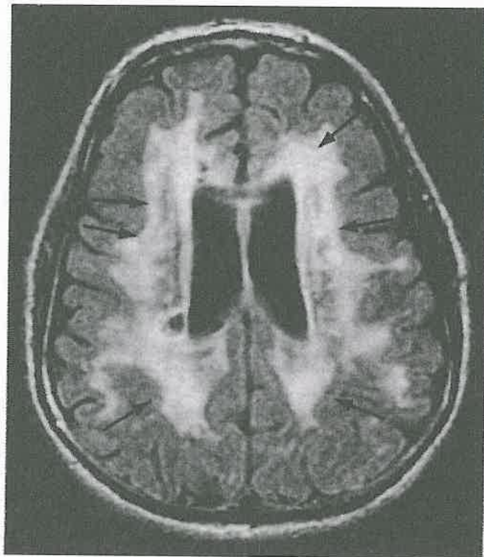
تست‌های آزمایشگاهی

انتخاب تست‌های آزمایشگاهی در هنگام ارزیابی دمانس، اقدامی پیچیده بوده و باید براساس هر بیمار به‌طور جداگانه انجام گیرد. پزشک باید اقداماتی را به‌عمل آورد تا هیچ علت برگشت‌پذیر یا درمان‌پذیر، نادیده انگاشته نشود، هر چند که وجود بیش از یک علت درمان‌پذیر نیز شایع است؛ لذا در هنگام غربالگری باید از تست‌های متعددی استفاده کرد که هر یک دارای قدرت تشخیص پایینی هستند. ارزیابی نسبت هزینه به فایده، دشوار بوده، و در بسیاری از الگوریتم‌های غربالگری آزمایشگاهی مربوط به دمانس، انجام تست‌های متعدد توصیه نمی‌شود. با این حال، اگر تنها گزینهٔ باقی‌مانده، نادیده انگاشتن یک علت درمان‌پذیر دمانس باشد، آنگاه حتی انجام تستی که میزان مثبت آن فقط ۲-۱٪ است نیز ارزشمند خواهد بود. در جدول ۳-۳۵، اکثر تست‌های غربالگری دمانس ارائه شده‌اند. آکادمی نورولوژی آمریکا توصیه می‌کند که اندازه‌گیری شمارش کامل سلول‌های خون، الکترولیت‌ها، عملکرد کلیه و تیروئید، سطح ویتامین B_{12} و مطالعهٔ تصویربرداری عصبی (سی‌تی‌اسکن یا MRI) انجام شود.

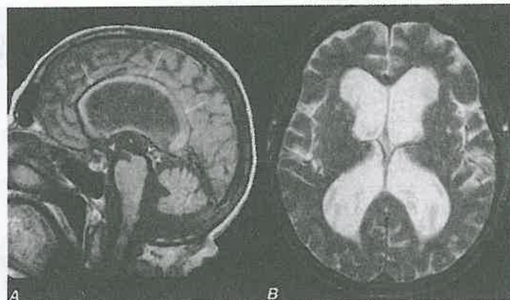
مطالعات تصویربرداری عصبی و به‌ویژه MRI، به رد نئوپلاسم‌های اولیه و متاستاتیک، تعیین نواحی انفارکتوس یا التهاب، شناسایی هماتوم‌های تحت‌سخت‌شامه‌ای (ساب‌دورال)، و نشان دادن NPH یا بیماری منتشر مادهٔ سفید کمک می‌کنند؛ ضمن آنکه ما را در تعیین الگوی منطقه‌ای از آتروفی نیز یاری می‌دهند. تأییدیهٔ تشخیص AD، عبارت است از آتروفی هیپوکامپ به‌همراه آتروفی قشر مغز که عمدتاً در بخش خلفی صورت گرفته باشد (شکل ۱-۳۵). آتروفی کانونی در قطعات پیشانی، جزیره‌ای، و/ یا بخش قدامی قطعهٔ گیجگاهی، بیانگر FTD است (فصل ۴۴۸). ویژگی DLB در اغلب موارد عبارت است از آتروفی نه‌چندان بارز، همراه با درگیری بیشتر آمیگدال در مقایسه با هیپوکامپ. در CJD، در تصاویر MRI به‌روش انتشار، نمای انتشار محدود در داخل نوار قشری و عقده‌های قاعده‌ای در اکثر بیماران دیده می‌شود. اختلالات گسترده در مادهٔ سفید، با وجود نوعی علت عروقی مطابقت دارند (شکل ۲-۳۵).



شکل ۱-۳۵ بیماری الزایمر (AD). تصاویر MRI محوری با سیگنال T1 از یک فرد ۷۱ سالهٔ سالم (*A*) و یک فرد ۶۴ سالهٔ مبتلا به AD (*C*). به کاهش حجم بخش میانی قطعهٔ گیجگاهی در بیمار مبتلا به AD توجه کنید. اسکن‌های توموگرافی با گسیل پوزیترون فلوئورودئوکسی‌گلوکز از همان دو فرد (*B* و *D*)، کاهش متابولیسم گلوکز در نواحی گیجگاهی- آهیانه‌ای خلفی هردو طرف را در AD نشان می‌دهند که یک یافتهٔ معمول در این بیماری است. HC، فرد شاهد سالم.



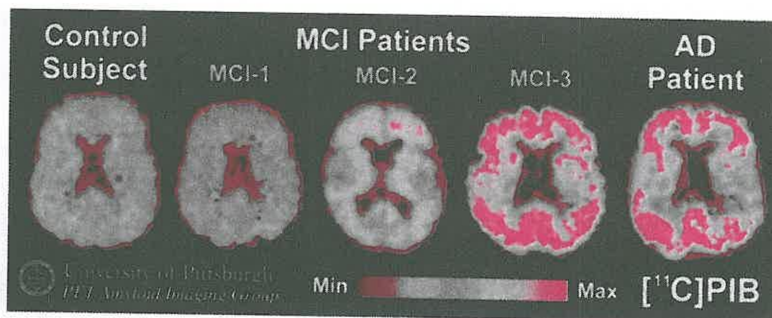
شکل ۲-۳۵ بیماری مادهٔ سفید منتشر. تصویر MRI محوری به‌روش FLAIR (بازیابی معکوس با تقلیل مایع) که از میان بطن‌های جانبی گرفته شده است، نواحی متعددی از افزایش سیگنال (پیکان‌ها) را نشان می‌دهد که مادهٔ سفید اطراف بطن‌ها و نیز شعاع تاجی (corona radiata) و جسم مخطط را درگیر ساخته است. این نما اگرچه در برخی افراد دارای قدرت شناخت طبیعی نیز دیده می‌شود، ولی در بیماران مبتلا به دمانس دارای علت عروقی، بارزتر است.



شکل ۳-۳۵ هیدروسفالی با فشار طبیعی. ***A.*** تصویر MRI سهمی (سازیتال) با سیگنال T1، نشان‌دهندهٔ اتساع بطن جانبی و کشیدگی جسم پینه‌ای (پیکان‌ها)، فرورفتگی کف بطن سوم (نوک پیکان منفرد)، و بزرگی مجرای مرکزی (نوک پیکان‌های دوتایی) است. به اتساع منتشر بطن‌های جانبی، سوم، و چهارم، همراه با باز بودن مجرای مرکزی توجه کنید که در هیدروسفالی ارتباطی، متداول است. ***B.*** تصویر MRI محوری با سیگنال T2، نشان‌دهندهٔ اتساع بطن‌های جانبی است. این بیمار، تحت عمل شانت‌گذاری بطنی- صفاقی موفقیت‌آمیز قرار گرفت.

هیدروسفالی ارتباطی همراه با افاسمان ورتکس (انباشتگی شیارها/ شکنج‌های تحدب پشتی)، بازتر شدن شیارهای سیلویوس به‌رغم آتروفی بسیار اندک قشر مغز، و ویژگی‌های دیگر نشان داده شده در **شکل ۳-۳۵**، بیانگر NPH هستند. تصاویر PET اسکن و توموگرافی کامپیوتری با گسیل فوتون منفرد (SPECT)، وجود کاهش متابولیسم یا کاهش خونرسانی در نواحی گیجگاهی- آهیانه‌ای را در AD، و اختلالاتی در نواحی پیشانی- گیجگاهی را در FTD نشان می‌دهند، ولی این تغییرات در اغلب موارد بیانگر آتروفی بوده و لذا در بسیاری از بیماران می‌توان آنها را فقط با استفاده از MRI نیز شناسایی کرد. اخیراً تصویربرداری آمیلوئید نویدهایی را برای تشخیص AD در دل‌ها زنده کرده است، و ترکیب B پیتزبرگ (PiB) (که در خارج از مراکز پژوهشی در دسترس نیست) و ^{18}F-AV-45 (فلوربتاپیر؛ که در سال ۲۰۱۳ به‌تأیید FDA رسید)، لیگاندهای رادیواکتیو قابل اعتمادی برای شناسایی آمیلوئید مغزی مرتبط با آنژیوپاتی آمیلوئید یا پلاک‌های نوریتیک AD هستند (**شکل ٤-۳۵**). مع‌هذا، از آنجایی که این اختلالات ممکن است در افراد مسن‌تری که به‌لحاظ شناختی طبیعی هستند نیز دیده شوند (حدود ۲۵٪ افراد در سن ۶۵ سالگی)، تصویربرداری آمیلوئید می‌تواند AD پیش‌بالینی یا تصادفی را در بیماران فاقد سندرم دمانس شبه AD نیز شناسایی کند. در حال حاضر، ارزش بالینی اصلی تصویربرداری آمیلوئید، همانا رد AD به‌عنوان علت احتمالی دمانس در بیمارانی است که نتیجهٔ اسکن آنها منفی بوده است. هنگامی که درمان‌های تعدیل‌کنندهٔ بیماری در دسترس قرار گیرند، استفاده از این نشانگرهای زیستی می‌تواند به شناسایی بیماران قابل درمان قبل از ایجاد آسیب مغزی برگشت‌ناپذیر کمک کند. در عین حال، اهمیت شناسایی آمیلوئید مغزی در فرد سالمند بدون علامت، همچنان موضوع پژوهش‌های گسترده‌ای است. به‌همین ترتیب، پژوهشگران سرگرم بررسی روش‌های ارتباط ساختاری/ عملکردی و خونرسانی در MRI به‌عنوان راهبُردهای بالقوهٔ پایش درمان هستند.

انجام پونکسیون کمری به‌صورت متداول در ارزیابی دمانس ضرورت نداشته، ولی در مواردی که التهاب یا عفونت دستگاه عصبی مرکزی، از تشخیص‌های احتمالی معتبری قلمداد می‌شوند، اندیکاسیون دارد. سطوح پروتئین‌های تائو و $A\beta_{42}$ در مایع مغزی- نخاعی، الگوهای متفاوتی را در دمانس‌های مختلف نشان می‌دهند، و افزایش خفیف سطح پروتئین تائو و پایین بودن سطح پروتئین $A\beta_{42}$ در مایع مغزی- نخاعی، قویاً به‌نفع AD است. استفادهٔ متداول از پونکسیون کمری در تشخیص دمانس مورد اختلاف نظر است، ولی حساسیت و اختصاصیت معیارهای تشخیصی AD هنوز به‌قدری بالا نیست که استفادهٔ متداول از آن را ایجاب کند. تست‌های روان‌سنجی رسمی، به تعیین شدت اختلال شناختی، مطرح کردن علل روان‌زاد، و ارائهٔ روش رسمی‌تری برای پیگیری سیر بیماری کمک می‌کنند. نوار مغزی (EEG) به‌طور متداول مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، ولی می‌تواند وجود CJD (امواج منتشر، نوک‌تیز، ناگهانی، و تکراری با دامنهٔ بالا، یا «کمپلکس‌های دوره‌ای») یا نوعی اختلال غیر تشنجی زمینه‌ای (تخلیه‌های صرعی- شکل) را نشان دهد. بیوپسی از مغز (و از جمله منتژها) توصیه نمی‌شود، مگر برای تشخیص واسکولیت،



شکل ۴-۳۵ تصاویر توموگرافی با گسیل پوزیترون (PET) تهیه شده با نوعی مادهٔ تصویربرداری از آمیلوئید به‌نام ترکیب B پیتزبرگ ([11C]PIB) در فرد شاهد طبیعی (سمت چپ)؛ سه بیمار مختلف دچار اختلال خفیف شناختی (MCI؛ مرکز)؛ و یک بیمار مبتلا به بیماری آلزایمر خفیف (AD؛ *سمت راست*). سطوح آمیلوئید در برخی بیماران MCI همانند افراد شاهد بوده، در برخی همانند بیماران AD بوده، و در برخی از آنان در حد بینابینی است.

نئوپلاسم‌های بالقوه درمان‌پذیر، یا عفونت‌های غیر عادی در هنگام قطعی نبودن تشخیص. اختلالات سیستمیک دارای تظاهراتی در CNS (مانند سارکوئیدوز) را معمولاً می‌توان با بیوپسی از گرهٔ لنفاوی یا عضو توپُر دیگری به‌غیر از مغز تأیید کرد. در هنگامی که واسکولیت مغزی یا ترومبوز ورید مغزی از علل احتمالی دمانس باشد، باید MR آنژیوگرافی را مد نظر قرار داد.

درمان دمانس

اهداف اصلی درمان دمانس عبارت‌اند از درمان علل برگشت‌پذیر و فراهم آوردن راحتی و حمایت برای بیمار مبتلا و افرادی که مراقبت از وی را برعهده دارند. درمان علل زمینه‌ای شامل موارد زیر است: جایگزینی [هورمون] تیروئید برای هیپوتیروئیدیسم؛ درمان با ویتامین برای کمبود تیامین یا ویتامین B_{12} یا برای افزایش هوموسیستئین سرم؛ داروهای ضد میکروبی برای عفونت‌های فرصت‌طلب یا داروهای ضد رتروویروسی برای HIV؛ گذاشتن شنت بطنی برای NPH؛ یا درمان‌های جراحی، پرتوتابی، یا شیمی‌درمانی مناسب برای نئوپلاسم‌های دستگاه عصبی مرکزی. قطع داروها یا مواد مخدری که سبب مختل شدن شناخت می‌شوند، در اغلب موارد مفید واقع می‌شود. اگر شکایات شناختی بیمار، از نوعی اختلال روان‌پزشکی نشأت گرفته باشند، هدف از درمان قاطعانهٔ این اختلال باید همانا حذف شکایت شناختی مربوطه و یا تأیید این نکته باشد که این شکایت، همچنان به‌رغم بهبود کافی علایم خُلقی یا اضطرابی مورد نظر، پابرجا باقی مانده است. بیماران دچار بیماری‌های اضمحلالی ممکن است افسرده یا مضطرب نیز باشند، و این جنبه‌های بیماری آنان اغلب به درمان پاسخ می‌دهند. داروهای ضد افسردگی، مانند مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین (SSRIها) یا مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین- نوراپی‌نفرین (SNRIها) (فصل ۴۶۵e) که دارای خواص ضد اضطراب بوده ولی چند عارضهٔ جانبی شناختی نیز دارند، اساس درمان را در موارد لزوم تشکیل می‌دهند. از داروهای ضد تشنج برای کنترل تشنج استفاده می‌شود. لِوتیراستام می‌تواند در این زمینه بسیار مفید باشد، ولی تاکنون هیچ‌گونه کارآزمایی تصادفی بر روی درمان تشنج ناشی از AD انجام نشده است.

درمان سرآسیمگی، توهم، هذیان، و سردرگمی، دشوار است. این مشکلات رفتاری، از علل عمدهٔ انتقال بیماران به آسایشگاه‌ها هستند. پزشک قبل از درمان این رفتارها با استفاده از دارو، باید قاطعانه به‌جستجوی عوامل متابولیک یا محیطی قابل اصلاح بپردازد. گرسنگی، فقدان انرژی، دندان‌درد، یبوست، عفونت مجرای ادراری یا تنفسی، عدم تعادل الکترولیتی، و

مسمومیت دارویی همگی مثال‌هایی از عللی هستند که به‌سهولت قابل اصلاح بوده و می‌توان آنها را بدون تجویز داروهای روان‌گردان برطرف ساخت. داروهایی مانند فنوتیازین‌ها و بنزودیازپین‌ها می‌توانند مشکلات رفتاری را تقلیل دهند، ولی دارای عوارض جانبی نامطلوبی مانند رخوت‌زایی، ریژیدیته، دیس‌کینزی، و گاهی مهارگسیختگی متناقض (بنزودیازپین‌ها) هستند. داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم مانند کوئتیاپین (با دوز آغازین ۲۵mg-۱۲/۵ در روز) به‌رغم عوارض جانبی نامطلوبی که دارند، می‌توانند برای بیماران دچار سرآسیمگی، پرخاشگری، و روان‌پریشی مورد استفاده قرار گرند، هرچند که این ترکیبات، با مخاطرات چشمگیری همراه هستند. هنگامی که بیماران به درمان پاسخ نمی‌دهند، افزایش دوز یا مصرف داروهای آنتی‌کولینرژیک یا رخوت‌زا (مانند باربیتورات‌ها یا بنزودیازپین‌ها) معمولاً اقدام نادرستی تلقی می‌شود. تشخیص و درمان افسردگی مهم است؛ درمان را می‌توان با دوز پایین نوعی داروی SSRI (مانند اِسیتالوپرام، با دوز ابتدایی روزانه ۵mg، و با دوز هدف روزانه ۱۰mg-۵) آغاز کرد و در همان حال، اثربخشی و توکسیسیتهٔ آن را پایش کرد. در برخی موارد (به‌ویژه در DLB)، علایمی مانند بی‌تفاوتی، توهم بینایی، افسردگی، و سایر علایم روان‌پزشکی به مهارکننده‌های کولین‌استراز پاسخ می‌دهند و لذا دیگر نیازی به درمان‌های توکسیک‌تر وجود ندارد.

از مهارکننده‌های کولین‌استراز برای درمان AD (دونپزیل، ریواستیگمین، گالانتامین) و PDD (ریواستیگمین) استفاده می‌شود. پژوهشگران در مطالعات اخیر خود، بر تولید آنتی‌بادی‌هایی علیه $A\beta_{42}$ به‌عنوان درمانی برای AD تمرکز کرده‌اند. اگرچه کارآزمایی‌های شاهددار تصادفی اولیه با شکست مواجه شده‌اند، ولی شواهدی از اثربخشی این ترکیبات در گروه‌های شامل خفیف‌ترین بیماران مشاهده شده است. بنابراین، پژوهشگران تمرکز خود را بر روی بیماران مبتلا به بیماری بسیار خفیف و افراد بدون علامت در معرض خطر ابتلا به AD معطوف ساخته‌اند (مانند افراد حامل جهش‌های ژنتیکی با توارث اتوزومی غالب یا افراد مسن سالمی که در آنها شواهدی در CSF یا نشانگرهای زیستی در تصویربرداری آمیلوئید وجود دارند که از ابتلا به AD پیش از بروز علایم حمایت می‌کنند). ممانتین در هنگام درمان برخی بیماران دچار AD متوسط تا شدید، مفید واقع شده است؛ منفعت عمدهٔ این دارو، همانا کاهش حجم کار وارده بر افرادی است که مراقبت از بیماران را برعهده دارند (احتمالاً با کاهش میزان مقاومت نسبت به لباس‌پوشیدن و حمایت از مراقبت از خویشتن). در AD متوسط تا شدید، ترکیب ممانتین و نوعی مهارکنندهٔ کولین‌استراز سبب به‌تأخیر افتادن انتقال بیمار به آسایشگاه در چندین مطالعه شده است، هرچند در برخی مطالعات دیگر، اثربخشی افزودن ممانتین به رژیم دارویی بیمار، به‌تأیید نرسیده است.

پژوهشگران نشان داده‌اند که استفاده از نوعی راهبُرد مبتکرانه سبب کاهش وقوع دلیریوم در بیماران بستری می‌شود. این راهبُرد شامل بیان مکرر موقعیت زمانی و مکانی بیمار، فعالیت‌های شناختی، اقداماتی برای بهبود خواب، تجویز عینک و سمعک، و اصلاح دهیدراتاسیون است.

رفتاردرمانی غیر دارویی از جایگاه مهمی در درمان دمانس برخوردار است. اهداف اصلی در این میان عبارت‌اند از فراهم آوردن زندگی راحت، بدون دغدغه، و ایمن برای بیمار. در مراحل اولیه، تهیهٔ فهرست، برنامه، تقویم، و برچسب می‌تواند مفید واقع شود. تأکید بر اجرای اقدامات رایج همیشگی، پیاده‌روی، و نرمش‌های ساده نیز در این زمینه مؤثر خواهد بود. برای بسیاری از بیماران دچار دمانس، توانایی به‌خاطر نگه‌داشتن رویدادها به‌مراتب بدتر از توانایی آنان در انجام فعالیت‌های متداول است، و آنان ممکن است همچنان بتوانند به انجام فعالیت‌هایی مانند پیاده‌روی، بازی بولینگ، رقص، آواز، دِبلنا، و گلف بپردازند. در اغلب موارد، بیماران دچار دمانس در برابر از دست دادن کنترل خود بر امور رایج مانند رانندگی، آشپزی، و ادارهٔ امور مالی مقاومت نشان می‌دهند. تلاش اطرافیان آنان برای یاری دادن آنان در این امور یا برعهده گرفتن این امور نیز از سوی بیماران با شکایت، افسردگی، یا خشم پاسخ داده می‌شود. پاسخ‌های

خصمانهٔ افرادی که مراقبت از آنان را برعهده دارند، سبب کاهش کارایی درمان شده و گاهی حتی سبب ایجاد لطمات بیشتری خواهند شد. اطمینان‌بخشی، پرت کردن حواس بیمار از موضوع، و بیان جملات سازنده با لحنی آرام، از کارایی بیشتری در این میان برخوردارخواهند بود. سرانجام اینکه، اموری مانند رانندگی و ادارهٔ امور مالی باید به دیگران واگذار شده، و بیمار این موضوع را خواهد پذیرفت و خود را با آن تطبیق خواهد داد. ایمنی، مقولهٔ مهمی است که نه فقط رانندگی، بلکه کنترل محیط‌های آشپزخانه، دستشویی و حمام، اتاق‌خواب، و راه‌پله‌ها را نیز شامل می‌شود. این محیط‌ها باید پایش شده، تحت نظارت قرار گرفته، و تا حد امکان ایمن‌سازی شوند. انتقال بیمار به مراکز نگهداری از بازنشستگان و یا آسایشگاه‌ها می‌تواند سبب افزایش سردرگمی و سرآسیمگی بیمار در همان روزهای ابتدایی شود، ولی اطمینان‌بخشی مکرر، بیان مکرر موقعیت زمانی و مکانی، و معرفی محتاطانهٔ کارکنانی که برای بیمار جدید هستند، به تلطیف این فرآیند کمک خواهند کرد. فراهم آوردن امکان پرداختن به فعالیت‌هایی که برای بیمار لذت‌بخش هستند، می‌توانند در این زمینه بسیار مفید واقع شود.

پزشک باید توجه ویژه‌ای را به افسردگی و احساس ناکامی در اعضای خانواده و افرادی که مراقبت از بیمار را برعهده دارند، معطوف کند. احساس گناه و بُریدن افراد مراقب، شایع است. اعضای خانواده اغلب احساس می‌کنند که طاقت خود را از دست داده‌اند و درمانده شده‌اند، و ممکن است برای تخلیهٔ احساس ناکامی خود، رفتار نسنجیده‌ای نسبت به بیمار، نسبت به یکدیگر، یا نسبت به افراد ارائه‌دهندهٔ مراقبت‌های سلامت داشته باشند. افراد مراقب باید تشویق شوند تا از امکانات مراکز مراقبت روزانه و خدماتی که وقفه‌ای را در خستگی آنان ایجاد می‌کنند، استفاده نمایند. ارائهٔ آموزش و انجام مشاوره در زمینهٔ دمانس، بسیار مهم است. گروه‌های حمایت‌گر محلی و ملی، مانند انجمن آلزایمر (www.alz.org)، می‌توانند کمک‌های شایانی را در این زمینه فراهم آورند.

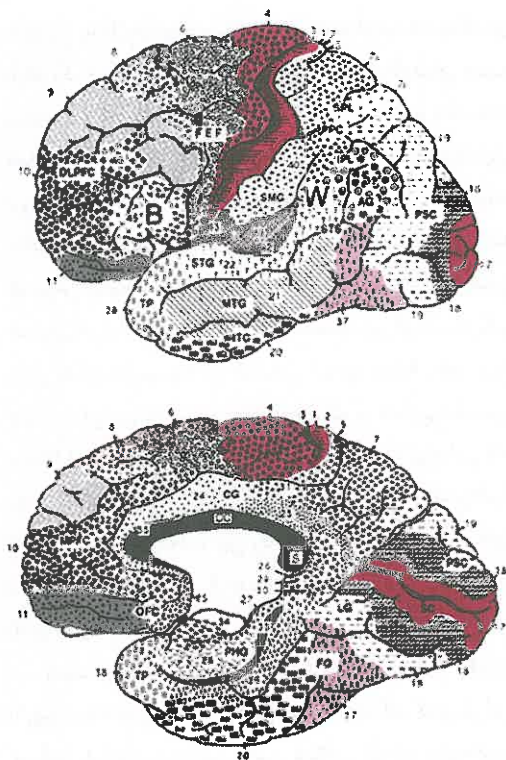
۳۶ آفازی، ازدست‌دادن حافظه، و سایر اختلالات کانونی مغزی

M.-Marsel Mesulam

قشر مغز انسان شامل حدود ۲۰ میلیارد نورون است که در مساحتی حدود ۲/۵ مترمربع پخش شده‌اند. مناطق حرکتی و حسی اولیه، ۱۰ درصد از قشر مغز را تشکیل می‌دهند. بقیهٔ قشر مغز، در مناطق وجه- گزینشی، وجهی ناهمگون، پارالیمبیک، و لیمبیک قرار دارند که روی‌هم‌رفته *قشر ارتباطی* نامیده می‌شوند **(شکل ۱-۳۶)**. قشر ارتباطی، به‌عنوان واسطهٔ فرایندهای انسجام‌بخشی قلمداد می‌شود که شناخت، هیجان، و سلوک را برعهده دارند. بررسی نظام‌مند این عملکردهای ذهنی، برای ارزیابی بالینی کارآمد از قشر ارتباطی و بیماری‌های آن ضروری است. در علم پزشکی تاکنون هیچ مرکزی برای «شنیدن واژه‌ها»، «درک فضا»، یا «ذخیره کردن خاطرات» یافت نشده است. عملکردهای (حوزه‌های) شناختی و رفتاری، توسط *شبکه‌های عصبی عظیم* و متقاطعی هماهنگ می‌شوند که شامل اجزای قشری و زیرقشری متصل به‌هم هستند. پنج شبکهٔ عظیم که به لحاظ آناتومیک تعریف شده‌اند، بیشترین ارتباط را با طب بالینی دارند: (۱) شبکهٔ اطراف شیار سیلویوس (پری‌سیلوین) برای زبان؛ (۲) شبکهٔ آهیانه‌ای- پیشانی برای تشخیص موقعیت مکانی؛ (۳) شبکهٔ پس‌سری- گیجگاهی برای شناسایی اجسام و چهره؛ (۴) شبکهٔ لیمبیک برای خاطراتبرجای مانده؛ و (۵) شبکهٔ پیش‌پیشانی برای کنترل اجرایی بر شناخت و سلوک.

شبکهٔ پری‌سیلوین چپ برای آفازی‌ها

مناطقی که نقشی حیاتی در زبان دارند، شبکه‌ای گسترده را تشکیل می‌دهند که در امتداد منطقهٔ پری‌سیلوین (اطراف شیار



شکل ۱-۳۶ نماهای جانبی (*بالا*) و میانی (*پایین*) از نیمکره‌های مغزی. ارقام، به مناطق معماری سلولی برودمان اشاره دارند. منطقهٔ ۱۷، قشر بینایی اولیه بوده، مناطق ۴۲-۴۱ قشر شنوایی اولیه هستند، مناطق ۳-۱ قشر پیکری- حسی اولیه هستند، و منطقهٔ ۴ همان قشر حرکتی اولیه است. بقیهٔ قشر مغز، شامل مناطق ارتباطی است. AG، شکنج زاویه‌ای؛ B، منطقهٔ بروکا؛ CC، جسم پینه‌ای؛ CG، شکنج کمربندی؛ DLPFC، قشر پیش‌پیشانی پشتی- جانبی؛ FEF، میدان‌های چشم پیشانی (قشر پیش‌حرکتی)؛ FG، شکنج دوکی‌شکل؛ MPFC، قشر پیش‌پیشانی میانی؛ MTG، شکنج گیجگاهی میانی؛ OFC، قشر حدقه‌ای- پیشانی؛ PHG، شکنج پاراهیپوکامپال؛ PPC، قشر آهیانه‌ای خلفی؛ PSC، قشر اطراف جسم مخطط؛ SC، قشر مخطط؛ SMG، شکنج فوق‌کناره‌ای؛ SPL، لبول آهیانه‌ای فوقانی؛ STG، شکنج گیجگاهی فوقانی؛ STS، شیار گیجگاهی فوقانی؛ TP، قشر گیجگاهی- قطبی؛ W، منطقهٔ ورنیکه.

سیلویوس) در نیمکرهٔ چپ قرار دارند. یک مرکز، که در شکنج پیشانی تحتانی قرار دارد، منطقهٔ بروکا نامیده می‌شود. آسیب به این منطقه سبب مختل شدن آواشناسی، فصاحت، و ساختار دستوری جملات می‌شود. دربارهٔ موقعیت مرکز دوم که *منطقهٔ ورنیکه* نامیده می‌شود، اتفاق نظر کمتری وجود دارد، ولی از دیرباز تصور بر این است که شامل بخش‌های خلفی قطعهٔ گیجگاهی باشد. سکته‌های عروقی مغزی که به این منطقه آسیب می‌رسانند، توانایی درک جملات گفتاری یا نوشتاری و نیز توانایی ابراز افکار از طریق واژه‌ها و جملات معنی‌دار را مختل می‌سازند. این دو مرکز، ارتباط متقابلی با یکدیگر و با بخش‌های احاطه‌کننده‌شان از قطعات پیشانی، آهیانه‌ای، و گیجگاهی دارند. آسیب به این شبکه سبب ایجاد اختلالاتی در زبان می‌شود که آفازی نام دارند. تشخیص آفازی باید فقط هنگامی مطرح شود که اختلالاتی در جنبه‌های رسمی زبان مانند یافتن واژه، گزینش واژه، درک مطلب، هجا، یا دستور زبان وجود داشته باشد. دیس‌آرتری و گنگی به‌تنهایی نمی‌توانند مطرح‌کنندهٔ تشخیص آفازی باشند. در قریب به ۹۰ درصد افراد راست- دست و ۶۰ درصد افراد چپ- دست، آفازی فقط پس از ضایعات نیمکرهٔ چپ رخ می‌دهد.

معاینهٔ بالینی

معاینهٔ بالینی زبان باید شامل ارزیابی نام‌گذاری، تکلم خودبخود، درک مطلب، تکرار، خواندن، و نوشتن باشد. اختلال در نام‌گذاری (*آنومی*) شایع‌ترین یافتهٔ یگانه در بیماران دچار آفازی است. هنگامی که از بیمار درخواست می‌شود تا نام جسم رایجی را بیان کند، وی ممکن است نتواند واژهٔ مناسب را بیابد، ممکن است توصیفی همراه با درازگویی از آن جسم را ارائه دهد («همان چیزی که برای نوشتن به‌کار می‌رود»)، یا ممکن است واژهٔ نادرستی را بیان کند (*پارافازی*). اگر بیمار، واژه‌ای نادرست ولی در عین حال مرتبط را بیان کند («قلم» به‌جای «مداد»)، این خطای نام‌گذاری *پارافازی معنایی* نامیده می‌شود؛ ولی اگر واژهٔ بیان شده، تقریباً به پاسخ صحیح نزدیک باشد ولی به‌لحاظ آوایی نادرست باشد («میناد» به‌جای «مداد»)، *پارافازی واج‌شناختی* نامیده می‌شود. در اکثر آنومی‌ها، بیمار در هنگامی که جسمی به وی نشان داده می‌شود نمی‌تواند نام صحیح را به‌خاطر آورد، ولی هنگامی که نام آن از سوی فرد معاینه‌کننده بیان می‌شود، می‌تواند به جسم صحیح اشاره کند. این را اختلال نام‌گذاری یک‌طرفه (یا مبتنی بر فراخوانی) می‌نامند. اختلال نام‌گذاری دوطرفه (مبتنی بر درک مطلب) در صورتی وجود دارد که بیمار نه بتواند نام صحیح را بیان کند و نه بتواند نام صحیح را تشخیص دهد. *تکلم خودبه‌خود* در صورتی «فصیح» توصیف می‌شود که دارای آهنگ، طول عبارت، و بلندی خروجی مناسب

باشد، و در صورتی «بدون فصاحت» نامیده می‌شود که تُنُک بوده، با توقف همراه باشد، و میانگین طول عبارات بیان شده، کمتر از چهار واژه باشد. فرد معاینه‌کننده باید به انسجام دستور *زبان* نیز توجه کند که خود شامل ترتیب واژه‌ها (سینتکس)، زمان افعال، پسوندها، پیشوندها، کلمات جمع، و عبارات ملکی است. درک *مطلب* را می‌توان به شیوه‌های زیر بررسی کرد: ارزیابی توانایی بیمار در پیگیری مکالمه، پرسیدن پرسش‌های بله- خیر («آیا سگ می‌تواند پرواز کند؟» «آیا در تابستان برف می‌بارد»)؛ درخواست از بیمار برای اشاره به اجسام مورد نظر («منشأ نور در این اتاق از کجاست؟»)، یا درخواست ارائهٔ تعاریفی کلامی برای واژه‌هایی منفرد. برای ارزیابی *تکرار*، از بیمار درخواست می‌شود تا واژه‌هایی منفرد، جملاتی کوتاه، یا رشته‌هایی از چند واژه مانند «بدون اگر، و، یا اما» را تکرار کند. بررسی توانایی تکرار با استفاده از واژه‌ها یا عباراتی دشوار مانند «قسطنطنیه» و «مجهول‌الهویه»، دیس‌آرتری و پالیلالی را بیشتر ارزیابی می‌کند تا آفازی را. در این میان باید اطمینان حاصل شود که تعداد واژه‌ها از دایرهٔ توجه بیمار فراتر نباشد. در غیر این‌صورت، عدم توانایی بیمار در تکرار، بیانگر کاهش دایرهٔ توجه (حافظهٔ کاری) است، و نه بیانگر اختلالی از نوع آفازی. *خواندن* مطلب باید از نظر وجود اختلالاتی در قرائت با صدای بلند و نیز درک مطلب ارزیابی شود. *آلکسی*، توصیف‌کنندهٔ عدم توانایی قرائت با صدای بلند یا درک واژه‌های منفرد و جملات کوتاه است؛ *آگرافی* (یا دیس‌گرافی) برای توصیف نوعی اختلال اکتسابی در هجا به‌کار می‌رود.

آفازی‌ها می‌توانند به‌صورت حاد در سکته‌های عروقی مغزی (CVAها) یا به‌تدریج و در بیماری‌های اضمحلال عصبی رخ دهند. سندرم‌های مندرج در **جدول ۱-۳۶**، بیشتر در گروه نخست جای می‌گیرند، زیرا در آنها، مادهٔ سفید و مادهٔ خاکستری در محل ضایعه به‌طور ناگهانی و توأمان تخریب می‌شوند. بیماری‌های اضمحلال عصبی پیشرونده، می‌توانند مختص به سلول، لایه، و منطقهٔ خاصی باشند، و در نتیجه مجموعهٔ متفاوتی از آفازی‌ها را ایجاد کنند که به‌طور جداگانه شرح داده خواهند شد. سندرم‌هایی که در زیر به‌آنها می‌پردازیم، حالت آرمانی قلمداد شده و به‌ندرت به‌صورت خالص رخ می‌دهند.

آفازی ورنیکه درک مطلب برای جملات و واژه‌های گفتاری و نوشتاری مختل است. برون‌ده زبان، فصیح است، ولی به شدت پارافازیک بوده و با درازگویی همراه است. خطاهای پارافازیک ممکن است به رشته‌هایی از ابداع واژه‌های جدید منجر شوند که خود می‌تواند سبب «آفازی دست و پا شکسته» شود. کلام، فقط شامل چند اسم ذاتی معدود است؛ بنابراین، برون‌ده حاصله پرحجم بوده ولی اطلاعات لازم را به شنونده منتقل نمی‌کند. برای مثال، بیمار می‌کوشد توضیح دهد که همسرش چگونه به‌صورت اتفاقی، چیز مهمی مانند دندان‌های مصنوعی‌اش را به‌دور انداخته است: «همسرم می‌گوید ما دیگر نیازی به آن نداریم. و با آن هنگامی که در طبقهٔ پایین بود خلال دندان من بود ... دند ... دندان‌پزسگ ... دندان‌پزشک من. و اتفاقاً در آن کیسه قرار داشتند ... می‌بینی؟ ... همان‌جایی که دو تکهٔ کوچک از دندان‌پزشکی که من استفاده می‌کنم قرار دارند ... که من ... همه از بین رفتند. اگر او کل آن را به‌دور بیاندازد ... به دیدار برخی از دوستانش برود و نمی‌تواند آنها را به‌دور اندازد».

ژست‌ها و پانتومیم نیز نمی‌توانند برقراری ارتباط با دیگران را بهبود بخشند. بیمار ممکن است نتواند درک کند که زبان‌اش غیر قابل درک است و ممکن است هنگامی که فرد معاینه‌کننده قادر نباشد مفهوم یک جملهٔ به‌شدت پارافازیک را درک کند، خشمگین و بی‌طاقت شود. در برخی بیماران، این نوع آفازی می‌تواند با پارانویا (بدبینی) و سرآسیمگی شدید همراه باشد. توانایی پیروی از دستوراتی که عضلات محوری باید اجرا کنند، ممکن است حفظ شود. تناقض میان عدم توانایی درک پرسش‌های ساده («نام تو چیست؟») در بیماری که وقتی از وی درخواست می‌شود، به‌سرعت چشمانش را می‌بندد، می‌نشیند، یا به‌پهلو می‌غلتد، وجه مشخصهٔ آفازی ورنیکه بوده و به افتراق آن از ناشنوایی، بیماری روان‌پزشکی، یا تمارض کمک می‌کند. بیماران مبتلا به آفازی ورنیکه نمی‌توانند افکار خود را در قالب واژه‌هایی با معنی مناسب بیان کرده و نمی‌توانند معانی واژه‌ها را در هر وجهی از درون‌داد رمزگشایی کنند. لذا، این آفازی هم مؤلفهٔ بیانی و هم مؤلفهٔ دریافتی دارد؛ و در آن، تکرار، نامگذاری، خواندن، و نوشتن نیز مختل هستند.

شایع‌ترین محل ضایعه در آفازی ورنیکه، عبارت است از بخش خلفی شبکهٔ زبان. شایع‌ترین دلیل آن نیز عبارت است از ورود آمبولی به شاخهٔ تحتانی شریان مغزی میانی، و به‌طور اخص به شاخه‌های زاویه‌ای یا گیجگاهی خلفی آن **(فصل ۴۴۶)**. خونریزی درون‌مغزی، تروما به سر، و نئوپلاسم، از دیگر

جدول ۱-۳۶ ویژگی‌های بالینی آفازی‌ها و بیماری‌های مرتبطی که به‌طور شایع در سکته‌های عروقی مغز دیده می‌شوند

	درک مطلب	تکرار زبان گفتاری	نام‌گذاری	فصاحت
ورنیکه	مختل	مختل	مختل	سالم یا افزایش
بروکا	سالم (به‌استثنای دستور زبان)	مختل	مختل	کاهش
کلی	مختل	مختل	مختل	کاهش
هدایتی	سالم	مختل	مختل	سالم
ترافشری بدون فصاحت (قدامی)	سالم	سالم	مختل	مختل
ترافشری فصیح (خلفی)	مختل	سالم	مختل	سالم
انزوایی	مختل	پژواک کلام (اکولالیا)	مختل	فاقد کلام هدفمند
آنومیک	سالم	سالم	مختل	سالم به‌استثنای مکث‌هایی برای یافتن واژه
ناشنوایی واژه‌ای خالص	مختل فقط برای زبان گفتاری	مختل	سالم	سالم
آلکسی خالص	مختل فقط برای خواندن	سالم	سالم	سالم

علل آفازی ورنیکه هستند. وجود کوادرانتانوپی فوقانی یا همی‌آنوپی سمت راست به‌طور همزمان شایع است، و ممکن است مسطح شدن خفیف چین بینی- لبی سمت راست مشاهده شود، ولی به‌غیر از این موارد، در اغلب موارد نکتهٔ دیگری در معاینه یافت نمی‌شود. کلام پارافازیک همراه با ابداع واژه‌های جدید در یک بیمار سرآسیمه که نکتهٔ دیگری در معاینهٔ نورولوژیک وی یافت نشود، پزشک را به نوعی اختلال روان‌پزشکی اولیه مانند اسکیزوفرنی یا شیدایی (مانیا) مشکوک می‌سازد، ولی وجود سایر مؤلفه‌های مشخصهٔ آفازی اکتسابی و عدم وجود بیماری روان‌پزشکی قبلی، معمولاً این شک را برطرف می‌سازند. در زمینهٔ اعلام پیش‌آگهی بهبود عملکرد زبانی باید احتیاط پیشه کرد.

آفازی بروکا کلام فرد مبتلا، بدون فصاحت، پرزحمت، همراه با قطع شدن توسط مکث‌های پرشمار برای یافتن واژه، و معمولاً با دیس‌آرتری همراه است. این کلام، از نظر وجود واژه‌های عملکردی، فقیر بوده ولی از اسامی دارای معانی صحیح غنی است. غیر عادی بودن ترتیب واژه‌ها و استفادهٔ نادرست از *واژک‌های اتصالی* (بخش‌های پایانی واژه‌ها که برای مشخص ساختن زمان، مالکیت، یا جمع به‌کار می‌روند) سبب می‌شود که بی‌دستوری مشخصهٔ این اختلال ایجاد شود. کلام فرد مبتلا، تلگرافی و موجز بوده، ولی در عین حال اطلاعات لازم را به شنونده منتقل می‌کند. در متن زیر، بیمار مبتلا به آفازی بروکا، شرح حال پزشکی خود را شرح می‌دهد: «من ...... دُتر را می‌بینم، دُتر مرا فرستاد ...... بوسون. برو بیمارستان. دُتر ...... مرا در کنار بالین نگه داشت. سه، چار روز، دکتر مرا به منزل فرستاد».

برون‌ده کلامی ممکن است تا حد یک ناله یا یک واژهٔ منفرد («بله» یا «خیر») محدود شود، که به‌منظور بیان تأیید یا عدم تأیید، با لحن‌های متفاوتی ادا می‌شود. علاوه بر فصاحت، نام‌گذاری و تکرار نیز مختل هستند. درک زبان گفتاری سالم است، البته به‌استثنای درک جملاتی دشوار به‌لحاظ نحوی که دارای ساختار مجهول یا عبارات گنجانده شده در میان جملات هستند، که این امر نشان می‌دهد اولاً آفازی بروکا صرفاً نوعی اختلال «بیانی» یا «حرکتی» نبوده و ثانیاً ممکن است با نوعی اختلال درک مطلب در رمزگشایی نحوی نیز همراه باشد. بیماران مبتلا به آفازی بروکا ممکن است چشمانی اشک‌آلود داشته، به‌سهولت احساس ناکامی کنند، و به‌شدت افسرده باشند. بینش آنان برخلاف بیماران مبتلا به آفازی ورنیکه، نسبت به بیماری خود حفظ می‌شود. حتی هنگامی که کلام خودبه‌خود،

به‌شدت دیس‌آرتریک باشد، بیمار ممکن است بتواند در هنگام آواز خواندن، واژه‌ها را به‌صورت نسبتاً طبیعی ادا کند. از این تناقض برای تدوین رویکردهای درمانی اختصاصی (روش درمانی کیفیت صدای موزون) برای آفازی بروکا استفاده کرد. از دیگر اختلالات نورولوژیک می‌توان به همی‌پلژی، همی‌پارزی، یا ضعف نیمهٔ راست صورت، و آپراکسی گونه‌ای- صورتی اشاره کرد که وجه مشخصهٔ مورد آخر عبارت است از عدم توانایی اجرای فرامین حرکتی که با استفاده از عضلات صورت و دهانی- حلقی انجام می‌شوند (برای مثال، بیماران نمی‌توانند نشان دهند که چگونه باید کبریت روشن را خاموش کنند، یا چگونه باید با استفاده از نی، مایعات را بمکند). علت این اختلال نیز در اغلب موارد، انفارکتوس منطقهٔ بروکا (تاخوردگی پیشانی تحتانی؛ «B» در شکل ۱-۳۶) و قشر جزیره‌ای و پری‌سیلوین قدامی اطراف آن به‌دلیل انسداد شاخهٔ فوقانی از شریان مغزی میانی است (فصل ۴۴۶). ضایعات توده‌ای، و از جمله تومورها، خونریزی درون‌مغزی، و آبسه نیز ممکن است از علل ایجاد این اختلال باشند. هنگامی که آفازی بروکا به‌علت سکتهٔ مغزی ایجاد می‌شود، بهبود عملکرد زبان معمولاً ظرف مدت ۲ تا ۶ ماه به حداکثر رسیده، ولی پیشرفت بیشتر پس از این مدت، محدود خواهد بود. گفتاردرمانی در این اختلال، با موفقیت بیشتری در مقایسه با آفازی ورنیکه همراه است.

آفازی هدایتی

برون‌ده کلامی، فصیح ولی حاوی پارافازی‌های واجی پرشمار بوده، درک زبان گفتاری سالم است، و تکرار نیز به‌شدت مختل است. نام‌گذاری، سبب ایجاد پارافازی‌های واجی می‌شود، و هجا کردن نیز مختل است. قرائت با صدای بلند مختل بوده، ولی درک مطلب در هنگام خواندن سالم است. محل ضایعه، در جایی است که عملکرد مناطق بروکا و ورنیکه حفظ می‌شود، ولی ممکن است ارتباط بین این دو منطقه قطع شود. گهگاه، آفازی ورنیکهٔ گذرا ممکن است به‌سرعت برطرف شده و به نوعی آفازی هدایتی تبدیل شود. برون‌ده پارافازیک در آفازی هدایتی، سبب مختل شدن توانایی بیان معانی می‌شود، ولی این اختلال، به‌شدت اختلالی نیست که بیماران دچار آفازی ورنیکه بروز می‌دهند. نشانه‌های نورولوژیک همراه در آفازی هدایتی، بسته به محل ضایعهٔ اولیه، متفاوت هستند.

آفازی‌های تراقشری: فصیح و بدون فصاحت

ویژگی‌های بالینی *آفازی تراقشری فصیح (خلفی)* مشابه ویژگی‌های بالینی آفازی ورنیکه هستند، ولی تکرار در این بیماران سالم است. محل ضایعه، ارتباط هستهٔ سالم شبکهٔ زبان را با سایر مناطق ارتباطی گیجگاهی- آهیانه‌ای قطع می‌کند. از یافته‌های نورولوژیک همراه می‌توان به همی‌آنوپی اشاره کرد. ضایعات عروقی مغزی (مانند انفارکتوس‌های نقطهٔ عطف خلفی) و نئوپلاسم‌هایی که قشر گیجگاهی- آهیانه‌ای خلف منطقهٔ ورنیکه را درگیر می‌سازند، از علل شایع هستند. ویژگی‌های آفازی تراقشری بدون فصاحت (قدامی) مشابه ویژگی‌های آفازی بروکه هستند، ولی تکرار در این بیماران سالم بوده و بی‌دستوری نیز کمتر بارز است. معاینهٔ نورولوژیک ممکن است از سایر جهات سالم باشد، ولی ممکن است همی‌پارزی سمت راست نیز به‌طور هم‌زمان وجود داشته باشد. محل ضایعه، سبب قطع ارتباط شبکهٔ زبانی سالم و مناطق پیش‌پیشانی مغز شده و معمولاً نقطهٔ عطف بین قلمروهای شریان مغزی قدامی و میانی یا قشر حرکتی مکمل در قلمرو شریان مغزی قدامی را درگیر می‌سازد.

آفازی‌های کلی و انزوایی

آفازی کلی، بیانگر اختلال عملکرد مختلط مناطق بروکا و ورنیکه بوده و معمولاً در اثر سکته‌های مغزی‌ای رخ می‌دهد که کل شاخه‌های شریان مغزی میانی در نیمکرهٔ چپ را درگیر می‌سازند. برون‌ده کلامی، بدون فصاحت بوده و درک زبان نیز به شدت مختل است. از نشانه‌های مرتبط می‌توان به همی‌پلژی سمت راست، از بین رفتن حس نیمی از بدن، و همی‌آنوپی هم‌نام اشاره کرد. *آفازی انزوایی* بیانگر ترکیبی از دو آفازی تراقشری است. درک مطلب به شدت مختل بوده، و هیچ‌گونه برون‌ده کلامی هدفمندی وجود ندارد. بیمار ممکن است قطعاتی از مکالماتی که شنیده است را به صورت طوطی‌وار تکرار کند (*پژواک کلام- اکولالیا*)، که نشان می‌دهد سازوکارهای نورولوژیک مربوط به تکرار، حداقل تا حدی سالم هستند. این بیماری نشان‌دهندهٔ عملکرد بیمارگونهٔ شبکهٔ زبان در هنگام منفک شدن از سایر نواحی مغز است. مناطق بروکا و ورنیکه معمولاً در امان می‌مانند، ولی به قشرهای گیجگاهی، آهیانه‌ای، و پیشانی اطراف صدماتی وارد می‌آید. ضایعات مربوطه، تکه‌تکه بوده و می‌توانند با آنوکسی، مسمومیت با مناکسید کربن، یا انفارکتوس کامل نقاط عطف همراه باشند.

آفازی آنومیک این نوع آفازی را می‌توان سندرم «حداقل اختلال عملکرد» در شبکهٔ زبان دانست. تولید ادای کلام، درک مطلب، و تکرار، سالم هستند، ولی نام‌گذاری مقابله‌ای، یافتن واژه‌ها، و هجا دچار اختلال هستند. مکث جهت یافتن واژه، ناشایع بوده، و لذا برون‌ده کلامی فصیح ولی در عین حال پارافازیک و همراه با زیاده‌گویی است و اطلاعاتی را در اختیار شنونده قرار نمی‌دهد. محل ضایعه می‌تواند در هر نقطه‌ای در شبکهٔ زبان نیمکرهٔ چپ و از جمله شکنج‌های گیجگاهی میانی و تحتانی قرار داشته باشد. *آفازی آنومیک، یگانه شایع‌ترین اختلال زبان است که در تروما به سر، انسفالوپاتی متابولیک، و بیماری آلزایمر دیده می‌شود.*

ناشنوایی واژه‌ای خالص شایع‌ترین علل این بیماری، سکته‌های مغزی درگیرکنندهٔ شریان مغزی میانی (MCA) دوطرفه یا در سمت چپ هستند که شکنج گیجگاهی فوقانی را درگیر می‌سازند. اثر خالص ضایعهٔ زمینه‌ای مربوطه، همانا مختل ساختن جریان اطلاعات از قشر ارتباطی شنوایی به شبکهٔ زبان است. بیماران مبتلا، هیچ مشکلی در درک زبان نوشتاری نداشته و می‌توانند به‌خوبی در قالب زبان گفتاری یا نوشتاری، ابراز وجود کنند. آنان برای تفسیر صداهای محیط و نشان دادن واکنش نسبت به آنها نیز با هیچ مشکلی مواجه نیستند، زیرا قشر شنوایی اولیه و مناطق ارتباطی شنوایی از نیمکرهٔ سمت چپ، در امان مانده‌اند. معهذا، از آنجایی که اطلاعات شنوایی نمی‌توانند به شبکهٔ زبان منتقل شوند، این اطلاعات نمی‌توانند رمزگشایی شده و به نمادهای واژه‌ای نورولوژیک تبدیل شوند، و بیمار به‌نحوی به کلام واکنش نشان می‌دهد که گویی با زبانی بیگانه ادا شده است که قابل فهم نیست. این بیماران نمی‌توانند زبان گفتاری را تکرار کنند، ولی هیچ مشکلی برای نام‌گذاری اشیا ندارند. با گذشت زمان، بیماران دچار ناشنوایی واژه‌ای خالص، خواندن زبان اشاره را به خود می‌آموزند و به‌نظر می‌رسد که تا حدی بهبود یافته‌اند. در این میان ممکن است هیچ‌گونه یافتهٔ نورولوژیک دیگری پیدا نشود، ولی واکنش‌های پارانوئید سرآسیمه در مراحل حاد شایع هستند. ضایعات عروقی مغز، شایع‌ترین علت این اختلال قلمداد می‌شوند.

آلکسی خالص بدون نانویسی (آگرافی) این اختلال، همان معادل بینایی برای ناشنوایی واژه‌ای خالص است. ضایعات مربوطه (معمولاً ترکیبی از آسیب به قشر پس‌سری سمت چپ و بخشی خلفی از جسم پینه‌ای به‌نام اسپلنیوم) سبب مختل شدن درون‌داد بینایی به شبکهٔ زبان می‌شوند. معمولاً همی‌آنوپی سمت راست وجود داشته، ولی شبکهٔ زبان مرکزی تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. بیمار مبتلا می‌تواند زبان گفتاری را درک و تولید کند، اجسام واقع در نیم‌میدان بینایی سمت چپ را نام ببرد، تکرار کند، و بنویسد. معهذا، هنگامی که از بیمار درخواست می‌شود که حتی ساده‌ترین جملات را بخواند، به‌گونه‌ای عمل می‌کند که گویی بی‌سواد است، زیرا اطلاعات بینایی مربوط به واژه‌های نوشته شده (که به نیم‌میدان بینایی سمت چپ عرضه می‌شوند)، نمی‌توانند به شبکهٔ زبان برسند. اجسام واقع در نیم‌میدان بینایی سمت چپ ممکن است به‌درستی نام‌گذاری شوند، زیرا سبب فعال شدن ارتباطات غیر دیداری در نیمکرهٔ سمت راست می‌شوند که به‌نوبهٔ خود می‌توانند از طریق مسیرهای تراپینه‌ای واقع در قدام اسپلنیوم، به شبکهٔ زبان دسترسی پیدا کنند. بیماران مبتلا به این سندرم ممکن است توانایی نامیدن رنگ‌ها را نیز از دست بدهند، هرچند قادر هستند رنگ‌ها را با یکدیگر جور کنند. این را *آنومی رنگ* می‌نامند. شایع‌ترین علت آلکسی خالص، ضایعهٔ عروقی در قلمرو شریان مغزی خلفی یا نوعی نئوپلاسم ارتشاحی در قشر پس‌سری سمت چپ است که تشعشعات بینایی را به‌همراه رشته‌های تقاطع‌کنندهٔ اسپلنیوم درگیر می‌سازد. از آنجایی که شریان مغزی خلفی، به اجزای گیجگاهی میانی از دستگاه لیمبیک را نیز خونرسانی می‌کند، بیمار مبتلا به آلکسی خالص ممکن است نوعی فراموشی را نیز تجربه کند، ولی این فراموشی معمولاً گذرا است، زیرا ضایعهٔ لیمبیک، یک‌طرفه است.

آپراکسی و آفِمی *آپراکسی* عبارت است از نوعی اختلال حرکتی پیچیده که قابل انتساب به اختلال عملکرد حسی، مخچه‌ای، خارج‌هرمی، یا هرمی نبوده و از عدم توانایی بیمار در درک ماهیت آزمایهٔ مورد نظر نشأت نگرفته باشد. *آپراکسی کلام* برای اشاره به اختلالات آوایی در طول، سیالیت، و تکیهٔ هجاهای تشکیل‌دهندهٔ واژه‌ها به‌کار می‌رود. ادای واژه‌ها با آهنگ یکنواخت، ممکن است سبب بهبود ادای کلام شود. این اختلال می‌تواند در اثر سکته‌های عروقی مغز در بخش خلفی منطقهٔ بروکا یا در جریان اضمحلال قطعه‌ای پیشانی-گیجگاهی (FTLD) همراه با تائوپاتی (اختلال در پروتئین تائو)

ایجاد شود. *آفمی*، شکل شدیدی از آپراکسی کلامی حاد است که با اختلال شدید فصاحت (و اغلب گنگی) تظاهر می‌کند. بهبود، قانون این بیماری بوده و با یک مرحلهٔ بینابینی از نجوا با صدای خشن همراه است. نوشتن، خواندن، و درک مطلب سالم بوده، و لذا این اختلال نوعی سندرم آفازی خالص قلمداد نمی‌شود. ممکن است سکته‌های عروقی مغز در بخش‌هایی از منطقهٔ بروکا یا ضایعات زیرقشری که ارتباطات آن را با سایر بخش‌های پایین‌تر مغز قطع می‌کنند، ایجاد شده باشند. گهگاه، محل ضایعه در بخش‌های میانی از قطعات پیشانی قرار داشته و ممکن است قشر حرکتی مکمل از نیمکرهٔ سمت چپ را درگیر سازد. تشخیص *آپراکسی ایدئوموتور* هنگامی مطرح می‌شود که بیمار نتواند فرامینی مبنی بر انجام نوعی اقدام حرکتی اختصاصی («سرفه کُن»، «کبریت روشن را خاموش کُن») را در غیاب جسم واقعی مورد نظر، اجرا کند. توانایی بیماری برای درک فرمان مورد نظر، بدین ترتیب مشخص می‌شود که حرکاتی متعدد به بیمار نشان داده شده و او قادر است حرکت صحیح را شناسایی کند. برخی بیماران مبتلا به این نوع آپراکسی می‌توانند حرکت مناسب را (هنگامی که توسط فرد معاینه‌کننده نشان داده می‌شود) تقلید کنند، و در هنگامی که جسم واقعی مورد نظر در اختیار آنان قرار می‌گیرد، هیچ‌گونه اختلالی را نشان نمی‌دهند، که این امر بیانگر آن است که سازوکارهای حسی- حرکتی مورد نیاز برای حرکت مربوطه، سالم هستند. برخی اشکال آپراکسی ایدئوموتور، نشان‌دهندهٔ قطع شبکهٔ زبان از سیستم‌های حرکتی هرمی هستند، به‌نحوی که فرامین مربوط به اجرای حرکات پیچیده، درک می‌شوند، ولی نمی‌توانند به مناطق حرکتی مناسب منتقل شوند. آپراکسی *گونه‌ای- صورتی*، شامل اختلالات آپراکسیک در حرکات صورت و دهان است. *آپراکسی اندام* شامل اختلالات آپراکسیک در حرکات اندام‌های تحتانی و فوقانی است. آپراکسی ایدئوموتور تقریباً همواره در اثر ضایعاتی در نیمکرهٔ سمت چپ رخ داده و به‌طور شایع با سندرم‌های آفازیک و به‌ویژه آفازی بروکا و آفازی هدایتی همراه است. از آنجایی‌که اختلالی در زمینهٔ کار با اجسام واقعی وجود ندارد، آپراکسی ایدئوموتور به‌خودی‌خود هیچ‌گونه محدودیت عمده‌ای در فعالیت‌های زندگی روزمره ایجاد نمی‌کند. بیماران دچار ضایعاتی در جسم پینه‌ای قدامی ممکن است آپراکسی ایدئوموتور محدود به سمت چپ بدن را بروز دهند، یعنی همان نشانه‌ای که *دیس‌پراکسی سمپاتیک* نامیده می‌شود. وجه مشخصهٔ شکل شدیدی از دیس‌پراکسی سمپاتیک که سندرم دست بیگانه نامیده می‌شود، عبارت است از ویژگی‌های دیگری از مهارگسیختگی حرکتی در دست چپ. *آپراکسی اندیشه‌پردازانه*، به اختلالی در انجام متوالی حرکات هدفمند در بیمارانی اشاره دارد که هیچ‌گونه مشکلی در زمینهٔ اجرای تک‌تک اجزای آن توالی ندارند. برای مثال، هنگامی که از بیمار درخواست می‌شود تا قلم را بردارد و بنویسد، توالی برداشتن درب قلم، قرار دادن درب قلم بر روی انتهای دیگر آن، چرخاندن نوک قلم به‌سمت سطح نوشتن، و نوشتن ممکن است مختل باشد، و ممکن است بتوان مشاهده کرد که بیمار می‌کوشد با انتهای نادرست قلم یا حتی با درب برداشته‌شدهٔ آن بنویسد. این مشکلات در انجام متوالی حرکات، معمولاً در حالت‌های سردرگمی و دمانس‌ها دیده می‌شوند تا در ضایعات کانونی همراه با بیماری‌های آفازیک. *آپراکسی جنبشی- اندامی* شامل دست و پا چُلُفتگی در استفاده از ابزارها یا اجسام است که قابل انتساب به اختلال عملکرد حسی، هرمی، خارج‌هرمی، یا مخچه‌ای نباشد. این بیماری می‌تواند در ضایعات کانونی قشر پیش‌حرکتی یا *اضمحلال قشری- قاعده‌ای* بروز کند.

سندرم گرشتمان

ترکیب *آکالکولی* (اختلال در محاسبات ساده)، *دیس‌گرافی* (اختلال در نوشتن)، *آنومی انگشت* (عدم توانایی نام بُردن هر یک از انگشتان مانند سبابه و شست)، و *سردرگمی چپ- راست* (عدم تشخیص اینکه دست، پا، یا بازوی بیمار یا فرد معاینه‌کننده در سمت راست بدن قرار دارد یا در سمت چپ)، سندرم گرشتمان نامیده می‌شود. در هنگام مطرح کردن این تشخیص، تعیین این موضوع مهم است که اولاً اختلال در نام بُردن انگشت و نام بُردن چپ- راست، بخشی از یک آنومی عمومی‌تر نبوده و ثانیاً بیمار از جهات دیگر آفازیک نباشد. هنگامی که سندرم گرشتمان به‌صورت حاد و به‌تنهایی رخ می‌دهد، معمولاً با آسیب به لبول آهیانه‌ای تحتانی (به‌ویژه شکنج زاویه‌ای) در نیمکرهٔ سمت چپ همراه است.

کاربُردشناسی و عروض

کاربُردشناسی، به جنبه‌هایی از زبان اطلاق می‌شود که با انتقال نگرش، عاطفه، و جنبه‌های نمایشی یک پیام و نه جنبه‌های ادبی آن اشاره دارند (برای مثال، «سیاه‌بخت» به رنگ واقعی بخت اشاره ندارد). یکی از مؤلفه‌های کاربُردشناسی که *عروض* نام دارد، به تغییراتی در

تکیهٔ آهنگ و لحن اشاره دارد که بر نگرش و جنبهٔ استنباطی پیام‌های کلامی تأثیر می‌گذارند. برای مثال، دو جملهٔ «او باهوش *است*» و «او *باهوش* است؟» شامل اجزای نحوی یکسانی بوده و گزینش واژه‌ها نیز در آنها یکسان است، ولی به‌دلیل متفاوت بودن لحن بیان جمله، حاوی پیام‌هایی کاملاً متفاوت هستند. آسیب به بخش‌هایی از نیمکرهٔ سمت راست که با منطقهٔ بروکا مطابقت دارند، توانایی فرد برای تبدیل عروض دارای معنی صحیح به زبان گفتاری را مختل می‌سازد. زبان گفتاری بیمار مبتلا، به‌لحاظ دستوری صحیح بوده و گزینش واژه‌ها نیز صحیح است، ولی جملات وی با آهنگ یکنواختی ادا می‌شوند که نمی‌تواند تکیه و تأثیر مورد نظر را به شنونده منتقل کند. بیماران دچار این نوع *آپروزودی*، به‌اشتباه افرادی افسرده یا بی‌تفاوت قلمداد می‌شوند. آسیب به نیمکرهٔ سمت راست یا قطعات پیشانی، سبب مختل شدن جنبه‌های دیگری از کاربُردشناسی و به‌ویژه توانایی استنباط جنبهٔ نمایشی یک پیام می‌شود.

آفازی زیرقشری آسیب به بخش‌های زیرقشری شبکهٔ زبان (مانند جسم مخطط و تالاموس نیمکرهٔ سمت چپ) نیز می‌تواند سبب ایجاد آفازی شود. سندرم‌های حاصله، شامل ترکیبی از اختلالاتی در جنبه‌های گوناگون زبان بوده، ولی به‌ندرت در الگوهای اختصاصی مندرج در جدول ۱-۳۶ می‌گنجند. در بیمار مبتلا به سکتهٔ عروقی مغز (CVA)، آفازی انومیک همراه با دیس‌آرتری یا آفازی فصیح همراه با همی‌پارزی باید پزشک را به این نکته مشکوک سازد که محل ضایعه ممکن است زیرقشری باشد.

آفازی‌های پیشرونده آفازی‌های ناشی از سکته‌های وسیع عروقی مغز، به‌ناگهان آغاز شده و حداکثر اختلال را در همان بدو امر نشان می‌دهند. اینها همان آفازی‌های «کلاسیک» هستند که پیش از این شرح داده شدند. آفازی‌های ناشی از بیماری‌های اضمحلال عصبی، آغازی تدریجی داشته و بی‌وقفه پیشرفت می‌کنند. آسیب عصبی مربوطه ممکن است نه‌تنها برای مادهٔ خاکستری، بلکه برای انواع خاص سلولی و لایه‌هایی خاص نیز حالت انتخابی داشته باشد. لذا، الگوهای بالینی- آناتومیک مربوطه نیز با الگوهای مندرج در جدول ۱-۳۶ متفاوت خواهند بود.

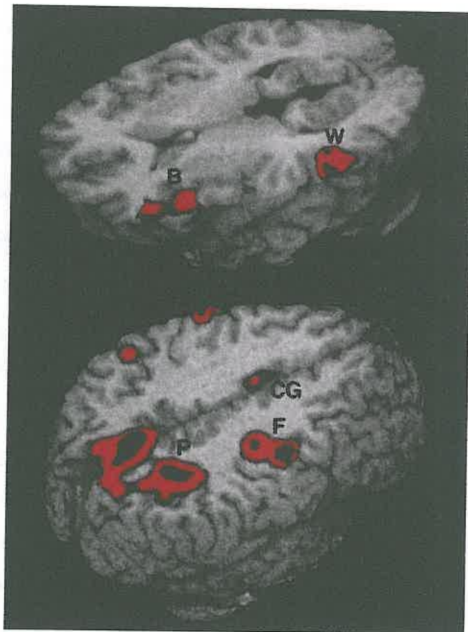
تظاهر بالینی و تشخیص آفازی پیشروندهٔ اولیه (PPA)
چندین سندرم اضمحلال عصبی، مانند دمانس‌های نوع آلزایمر تیپیک (نوع فراموشی) و نوع پیشانی (رفتاری) نیز می‌توانند زبان را در ادامهٔ پیشرفت بیماری، مختل سازند. در این موارد، آفازی از اجزای جانبی کل سندرم قلمداد می‌شود. هنگامی که اختلال زبان از نوع اضمحلال عصبی تقریباً به‌تنهایی رخ می‌دهد و به نگرانی اصلی تبدیل می‌شود که سبب مراجعهٔ بیمار به پزشک می‌گردد، تشخیص PPA مطرح می‌شود.

زبان در PPA الگوهای اختلالات زبان مشاهده شده در PPA، مختصری با الگوهای مشاهده شده در آفازی‌های ناشی از سکته‌های عروقی مغز تفاوت دارند. سه زیرنوع اصلی از PPA را می‌توان شناسایی کرد. وجه مشخصهٔ *زیرنوع بی‌دستوری*، عبارت است از فصاحت همواره پایین و اختلال در دستور زبان ولی سالم بودن درک واژه‌ها. این زیرنوع شباهت بسیاری به آفازی بروکا یا آفازی تراقشری قدامی داشته، ولی معمولاً دیس‌آرتری یا همی‌پارزی سمت راست همراه نیست و اختلال دستور زبان در آن شدیدتر است. بیشترین محل از بین رفتن نورون‌ها (آتروفی مادهٔ خاکستری) عبارت است از شکنج پیشانی تحتانی سمت چپ، در محل قرارگیری منطقهٔ بروکا. آسیب عصبی مربوطه، معمولاً نوعی FTLD همراه با تائوپاتی (اختلال در پروتئین تائو) است، ولی می‌تواند شکلی آتیپیک از بیماری‌زایی بیماری آلزایمر (AD) نیز باشد. وجه مشخصهٔ *زیرنوع معنایی*، عبارت است از حفظ فصاحت و اجزای نحوی، ولی ضعیف بودن درک تک‌واژه‌ها و اختلال شدید در نام‌گذاری دوطرفه. این نوع آفازی در سکته‌های عروقی مغز مشاهده نمی‌شود، و با آفازی ورنیکه یا آفازی تراقشری خلفی نیز تفاوت دارد زیرا کلام بیمار مبتلا معمولاً اطلاعات لازم را منتقل می‌کند، اختلالی در تکرار وجود ندارد، و توانایی درک مکالمات نسبتاً حفظ می‌شود (البته تا بدانجا که معنی آنها بیش از حد به واژه‌هایی که بیمار قادر به فهم آنها نیست، وابسته نباشد). بیشترین محل آتروفی، در قطعهٔ گیجگاهی قدامی سمت چپ قرار داشته، و همین امر نشان می‌دهد که این بخش از مغز، نقشی حیاتی را در درک واژه‌ها (به‌ویژه واژه‌هایی که بیانگر اجسام عینی [غیر انتزاعی] هستند) ایفا می‌کند. آسیب عصبی مشاهده شده، اغلب نوعی FTLD همراه با رسوبات غیر طبیعی TDP-43 (پروتئین متصل‌شونده به DNA پاسخ تراکنشی با

وزن ۴۳ کیلودالتون) است. وجه مشخصهٔ *زیرنوع لوگوپنیک*، عبارت است از سالم ماندن درک مطلب و اجزای نحوی، ولی ساده‌سازی، زیاده‌گویی، آنومی، و مکث‌های مکرر و شدید برای یافتن واژه در جریان کلام خودبخود. بیشترین محل آتروفی، در پیوستگاه گیجگاهی- آهیانه‌ای و قطعهٔ گیجگاهی خلفی واقع بوده، و تا حدی با جایگاه سنتی منطقهٔ ورنیکه هم‌پوشانی دارد. مع‌هذا، اختلال درک مطلب که در *آفازی ورنیکه* وجود دارد، در این زیرنوع وجود ندارد، شاید بدین دلیل که مادهٔ سفید زیرین، که در اغلب موارد در سکته‌های عروقی مغز آسیب می‌بینند، در PPA نسبتاً سالم باقی می‌ماند. **برخلاف آفازی بروکا یا** PPA بی‌دستوری، اختلال در فصاحت متغیر است، به‌نحوی که اگر به بیمار اجازه داده شود در گفتگویی کوتاه شرکت کند، کلام وی ممکن است کاملاً طبیعی به‌نظر برسد. PPA لوگوپنیک، به آفازی آنومیک مندرج در **جدول ۱-۳۶** شباهت دارد، ولی با مکث‌های بیشتر و طولانی‌تری برای یافتن واژه همراه است. بیماران مبتلا ممکن است در زمینهٔ تکرار واژه و عبارت نیز دچار اختلال باشند، که در این صورت، آفازی مربوطه به *آفازی هدایتی* مندرج در **جدول ۱-۳۶** شباهت خواهد داشت. از میان تمامی زیرنوع‌های PPA، این زیرنوع بیشترین ارتباط را با آسیب‌شناسی AD دارد، ولی FTLD نیز می‌تواند علت ایجاد آن باشد. علاوه بر این سه زیرنوع اصلی، PPA می‌تواند به‌شکل *ناشنوایی واژه‌ای خالص* یا *سندرم گرشتمان* نیز تظاهر کند.

شبکهٔ آهیانه‌ای- پیشانی برای غفلت و بیماری‌های مرتبط با آن

تشخیص موقعیت مکانی سازگارانه، برعهدهٔ شبکهٔ عظیمی متشکل از سه جزء قشری مهم است. *قشر کمربندی*، دسترسی به نقشهٔ انگیزشی فضای برون‌فردی را فراهم می‌آورد؛ *قشر آهیانه‌ای خلفی*، دسترسی به بازنمایی حسی- حرکتی از رویدادهای برون‌فردی مهم را فراهم می‌آورد؛ و *میدان‌های چشم پیشانی*، دسترسی به راهبُردهای حرکتی مربوط به رفتارهای توجهی را فراهم می‌آورند **(شکل ۲-۳۶)**. اجزای زیرقشری این شبکه شامل جسم مخطط و تالاموس هستند. آسیب وارد بر این شبکه می‌تواند سبب مختل شدن نحوهٔ توزیع توجه در فضای برون‌فردی و در نتیجه غفلت نیم‌مکانی، آگنوزی



شکل ۲-۳۶ تصویر MRI عملکردی از توجه مکانی و زبانی در افراد سالم به‌لحاظ نورولوژیک. مناطق قرمزرنگ و سیاه‌رنگ، نشان‌دهندهٔ نواحی دارای فعالیت چشمگیر مرتبط با آزمایه هستند. (*بالا*) از آزمودنی‌ها درخواست شده بود تا تعیین کنند آیا دو واژه، مترادف هستند یا خیر. این آزمایهٔ زبانی، سبب فعال‌شدن هم‌زمان دو مرکز بالادست از شبکهٔ زبان یعنی منطقهٔ بروکا (B) و منطقهٔ ورنیکه (W) شده بود. این فعال‌سازی‌ها، صرفاً در نیمکرهٔ سمت چپ رخ می‌دهند. (*پایین*) از آزمودنی‌ها درخواست شده بود تا توجه مکانی خود را به‌یک هدف محیطی تغییر دهند. این آزمایه سبب فعال‌شدن هم‌زمان سه مرکز بالادست از شبکهٔ توجه شده بود: قشر آهیانه‌ای خلفی (P)، میدان‌های چشم پیشانی (F)، و شکنج کمربندی (CG). این فعال‌سازی‌ها عمدتاً در نیمکرهٔ سمت راست رخ می‌دهند.

بینایی نسبی و اختلال در یافتن اجسام شود. انسجام میان مختصات خود- محور و جسم- محور نیز ممکن است مختل شده، سبب بروز اختلالاتی در یافتن مسیر، توانایی پرهیز از برخورد با موانع، و توانایی لباس‌پوشیدن شود.

غفلت نیم‌مکانی

غفلت نیم‌مکانی در سمت مقابل ضایعه، یکی از نتایج آسیب وارده بر بخش‌های قشری یا زیرقشری این شبکه است. *این*

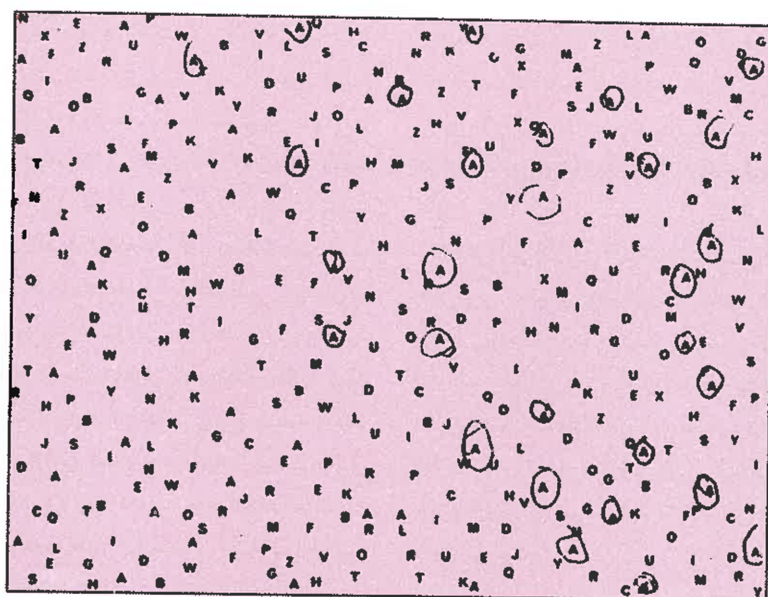
دیدگاه سنتی که غفلت نیم‌مکانی همواره در اثر ضایعه‌ای در قطعهٔ آهیانه‌ای ایجاد می‌شود، نادرست است. طبق یکی از مُدل‌های شناخت مکانی، نیمکرهٔ سمت راست، توجه فرد را در *کل* فضای برون‌فردی هدایت می‌کند، درحالی‌که نیمکرهٔ سمت چپ، توجه فرد را عمدتاً در نیم‌فضای راست که در سمت مقابل قرار دارد، هدایت می‌کند. در نتیجه، ضایعات نیمکرهٔ سمت چپ موجب غفلت چندانی در سمت مقابل ضایعه نمی‌شوند، زیرا سازوکارهای توجه کلی نیمکرهٔ سمت راست می‌توانند از بین‌رفتن وظایف توجه *به سمت مقابل* که برعهدهٔ نیمکرهٔ سمت چپ است را جبران کنند. معهذا، ضایعات نیمکرهٔ سمت راست سبب غفلت شدید نیم‌مکانی سمت چپ که در سمت مقابل ضایعه است می‌شوند، زیرا نیمکرهٔ سمت چپ که سالم است، هیچ‌گونه سازوکار توجه به همان سمت را در اختیار ندارد. این مُدل، با تجربیات بالینی نیز تطبیق دارد، زیرا این تجربیات نشان می‌دهند که غفلت در سمت مقابل ضایعه پس از آسیب به نیمکرهٔ سمت راست، شایع‌تر، شدیدتر، و طولانی‌تر از این غفلت پس از آسیب به نیمکرهٔ سمت چپ است. غفلت شدید نسبت به نیم‌فضای سمت راست، نادر است (حتی در افراد چپ دست مبتلا به ضایعات نیمکرهٔ سمت چپ).

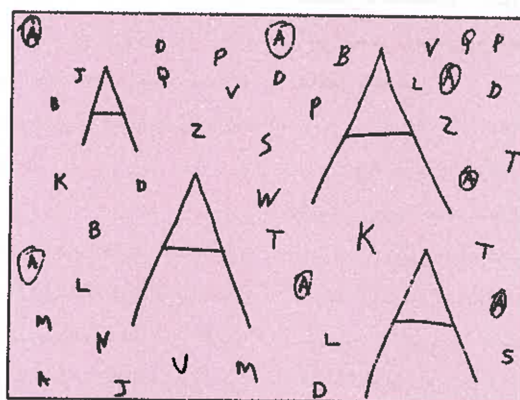
معاینهٔ بالینی بیماران دچار غفلت شدید ممکن است قادر نباشند سمت چپ بدن خود را لباس بپوشانند، بتراشند، یا شانه کنند؛ نتوانند غذایی که در سمت چپ بشقاب قرار دارد را بخورند؛ و نتوانند نیمهٔ سمت چپ جملات را بخوانند. هنگامی که از بیمار درخواست می‌شود تا یک نقاشی خطی ساده را کپی کند، نمی‌تواند جزئیات سمت چپ را کپی کند، و هنگامی که از وی درخواست می‌شود تا بنویسد، معمولاً حاشیه‌ای پهن و غیر عادی در سمت چپ باقی می‌ماند. دو آزمون که بر بالین بیمار انجام شده و برای ارزیابی غفلت مفید هستند، عبارت‌اند از *تحریک دوطرفهٔ همزمان* و *لغو هدف دیداری*. در آزمون نخست، فرد معاینه‌کننده، تحریک یک‌طرفه یا دوطرفهٔ همزمان را به‌روش دیداری، شنیداری، یا لمسی انجام می‌دهد. پس از آسیب نیمکرهٔ سمت راست، بیمارانی که هیچ مشکلی در شناسایی محرک‌های یک‌طرفه در هر دو طرف ندارند، احساس می‌کنند که محرک دوطرفه، فقط از سمت راست عرضه می‌شود. این پدیده، *خاموش‌سازی* نامیده شده و تظاهری است از جنبهٔ حسی- بازنمایی غفلت نیم‌مکانی. در آزمایهٔ شناسایی هدف، اهداف مورد نظر (برای مثال، حروف A) در میان اقلام انحرافی دیگر (مانند سایر حروف الفبا) بر روی یک صفحه کاغذ به‌طول ۲۱/۵ تا ۲۸ سانتی‌متری پراکنده شده‌اند، و از بیمار درخواست می‌شود تا دور تمامی اهداف دایره‌ای بکشد. شناسایی نکردن اهداف واقع در سمت چپ، تظاهری است از اختلال اکتشافی (حرکتی) در غفلت نیم‌مکانی **(شکل ۳۸-۳۶)**. همی‌آنوپی به‌خودی‌خود برای عدم توانایی شناسایی هدف کافی نیست، زیرا بیمار اجازه دارد سر و چشمان خود را به‌سمت چپ بچرخاند. بنابراین، عدم شناسایی هدف، بیانگر اختلالی در توجه مکانی است، و نه فقط درون‌داد حسی. برخی بیماران دچار غفلت، ممکن است وجود همی‌پارزی را انکار کرده و حتی فلج بودن اندام خود را نیز انکار کنند، که این حالت، *آنوسوگنوزیا* نامیده می‌شود.

سندرم بالینت، آگنوزی بینایی نسبی، آپراکسی لباس‌پوشیدن، آپراکسی ساختنی، و یافتن مسیر

درگیری دوطرفهٔ شبکهٔ توجه مکانی، به‌ویژه اجزای آهیانه‌ای آن، سبب ایجاد حالتی از گم‌گشتگی مکانی شدید به‌نام *سندرم بالینت* می‌شود. سندرم بالینت شامل اختلالاتی در پیمایش دیداری- حرکتی منظم محیط (*آپراکسی چشمی- حرکتی*)، دست‌دراز کردن صحیح به‌سمت اهداف دیداری (*آتاکسی بینایی*)، و توانایی یکپارچه‌سازی اطلاعات بینایی واقع در مرکز نگاه با اطلاعات محیطی‌تر (آگنوزی بینایی نسبی) است. بیمار دچار آگنوزی بینایی نسبی، «به‌جای جنگل، درختان را می‌بینند». برای مثال، اگر به بیمار آبآژوری نشان داده شود و از او درخواست شود نام آن را بگوید، ممکن است وی به پایهٔ گرد آن نگاه کرده و آن را زیرسیگاری بنامد. برخی بیماران دچار آگنوزی بینایی نسبی، گزارش می‌دهند اجسامی که به آنها می‌نگرند، ممکن است به‌ناگهان محو شوند، که این امر از عدم توانایی آنان برای نگاه کردن مجدد به نقطهٔ اصلی نگاه پس از جابجایی ساکادی کوتاه‌مدت حکایت دارد. حرکت و محرک‌های پرت‌کنندهٔ حواس، به‌شدت سبب بدتر شدن مشکلات درک بینایی می‌شوند. آگنوزی بینایی نسبی می‌تواند بدون وجود دو جزء دیگر تشکیل‌دهندهٔ سندرم بالینت نیز رخ دهد.

برای تشخیص آگنوزی بینایی نسبی بر بالین بیمار، می‌توان از شکل اصلاح‌شده‌ای از آزمایهٔ لغو حروف که پیش از این شرح





شکل ۳-۳۶ *A*. از مرد ۴۷ ساله و مبتلا به ضایعهٔ وسیع پیشانی- آهیانه‌ای در نیمکرهٔ سمت راست درخواست شده بود تا دور تمامی حروف A دایره‌ای بکشد. او فقط دور اهداف واقع در سمت راست دایره کشیده بود. این تظاهری است از غفلت نیم‌مکانی سمت چپ. *B*. زن ۷۰ سالهٔ دارای سابقهٔ ۲ ساله‌ای از دمانس اضمحلالی توانسته بود به دور اکثر اهداف کوچک دایره بکشد، ولی اهداف بزرگ‌تر را نادیده انگاشته بود. این تظاهری است از آگنوزی بینایی نسبی.

داده شد استفاده کرد. در این شکل اصلاح‌شده، برخی اهداف (مانند حروف A) با اندازه‌ای به‌مراتب بزرگ‌تر از اهداف دیگر طراحی شده (۷/۵ تا ۱۰ سانتی‌متر در مقایسه با ۲/۵ سانتی‌متر)، و تمامی اهداف نیز در میان اقلام انحرافی قرار داده می‌شوند. بیماران دچار آگنوزی بینایی نسبی، مشخصاً (ولی در عین حال برخلاف شهود خود) تمایل دارند که اهداف بزرگ‌تر را نادیده انگارند (شکل ۳B-۳۶). علت این امر آن است که اطلاعات مورد نیاز برای شناسایی اهداف بزرگ‌تر را نمی‌توان به خط نگاه بلافصل محدود کرد، و شناسایی این اهداف مستلزم یکپارچه‌سازی اطلاعات دیداری موجود در نقاط تثبیت متعدد است. بیشتر بودن مشکل بیمار در امر شناسایی اهداف بزرگ‌تر، بیانگر این نکته نیز هست که اولاً ضعیف بودن حدت بینایی، نقشی در اختلال عملکرد بینایی ندارد و ثانیاً مشکل بیمار، مرکزی است و نه محیطی. آزمون نشان داده شده در شکل

۳۶-۳B به‌تنهایی برای تشخیص آگنوزی بینایی نسبی کافی نیست، زیرا برخی بیماران دچار سندرم شبکهٔ پیشانی، ممکن است حروف بزرگ را نادیده انگارند، شاید بدین دلیل که فاقد انعطاف‌پذیری ذهنی لازم برای درک این نکته هستند که دو نوع هدف مورد نظر به‌رغم آنکه به‌لحاظ ظاهری متفاوت هستند، ولی به‌لحاظ نمادی یکسان‌اند.

ضایعات دوطرفهٔ آهیانه می‌توانند یکپارچه‌سازی مختصات مکانی خود- محور با مختصات مکانی جسم- محور را مختل سازند. یکی از تظاهرات این اختلال، *آپراکسی در لباس‌پوشیدن* است. بیمار مبتلا به این بیماری نمی‌تواند محور بدن را با محور لباس هم‌راستا سازد و لذا می‌توان مشاهده کرد که وی در حالی که کُت را از پایین آن نگه داشته و یا دست خود را به‌جای آستین، به‌داخل یکی از چین‌های لباس فرو می‌بَرَد، در حال کلنجار رفتن با لباس است. ضایعاتی که قشر آهیانه‌ای خلفی را درگیر می‌سازند، به ایجاد مشکلات شدیدی در کپی کردن نقاشی‌های خطی ساده منجر می‌شوند. این را *آپراکسی ساختنی* می‌نامند، و چنانچه در نیمکرهٔ سمت راست باشد، شدت آن به مراتب بیشتر است. در برخی بیماران دچار ضایعات نیمکرهٔ سمت راست، اختلال در نقاشی‌کشیدن فقط به سمت چپ تصویر محدود است، که تظاهری است از غفلت نیم‌مکانی؛ در برخی دیگر، اختلال گسترده‌تری در ترسیم شکل‌ها و چشم‌انداز سه‌بُعدی وجود دارد. اختلالاتی در یافتن مسیر را می‌توان در این گروه از اختلالات گنجاند، که نشان می‌دهد بیمار مبتلا نمی‌تواند موقعیت خود نسبت به نشانه‌ها و اجسام خارجی تشخیص دهد.

علل گم‌گشتگی مکانی ضایعات عروقی مغز و نئوپلاسم‌های نیمکرهٔ سمت راست، از علل شایع غفلت نیم‌مکانی هستند. بیمار مبتلا به غفلت بسته به محل ضایعه، ممکن است دچار همی‌پارزی، همی‌هیپستزی، و همی‌آنوپی در سمت چپ نیز باشد، ولی این یافته‌ها، همواره ثابت نیستند. غفلت نیم‌مکانی در اکثریت این بیماران معمولاً در چند هفتهٔ نخست، به‌میزان چشمگیری بهبود می‌یابد. سندرم بالینت، آپراکسی لباس‌پوشیدن، و اختلال در یافتن مسیر، بیشتر ممکن است در اثر ضایعات آهیانه‌ای پشتی دوطرفه ایجاد شوند؛ علل شایع شروع حاد عبارت‌اند از انفارکتوس نقاط عطف بین قلمرو شریان‌های مغزی میانی و خلفی، هیپوگلیسمی، و ترومبوس سینوس سهمی (ساژیتال).

شکل پیشرونده‌ای از گم‌گشتگی مکانی، که *سندرم آتروفی قشری خلفی* نامیده می‌شود، در اکثر موارد بیانگر زیرنوعی از AD با اضمحلال عصبی- رشته‌ای به‌میزان غیر عادی در قشر آهیانه‌ای- پس‌سری و پایک فوقانی است. بیمار، غفلت نیم‌مکانی پیشرونده یا سندرم بالینت را نشان می‌دهد که معمولاً با آپراکسی لباس‌پوشیدن و آپراکسی ساختنی همراه است. سندرم قشری- قاعده‌ای، که ممکن است در اثر آسیب‌زایی ناشی از AD یا FTLD ایجاد شود نیز می‌تواند سبب ایجاد سندرم نیم‌غفلت سمت چپ پیشرونده شود. هر دو سندرم می‌توانند یافتن مسیر را مختل سازند.

شبکهٔ پس‌سری- گیجگاهی برای شناسایی چهره‌ها و اجسام

بیمار دچار *پروزوپاگنوزی* قادر به شناسایی چهره‌های آشنا، و از جمله تصویر چهرهٔ خودش در آینه نیست. البته این را نمی‌توان نوعی اختلال ادراکی دانست، زیرا بیماران دچار پروزوپاگنوزی به‌سهولت می‌توانند تشخیص دهند که آیا دو چهره، یکسان هستند یا خیر. از این گذشته، بیمار مبتلا به پروزوپاگنوزی که نمی‌تواند صرفاً با مشاهده، چهره‌ای آشنا را تشخیص دهد، چنانچه امکان شنیدن صدای فرد مورد نظر را داشته باشد، می‌تواند از رهنمودهای شنیداری برای شناسایی صحیح استفاده کند. بنابراین، اختلال موجود در پروزوپاگنوزی، مختص به وجه بوده و بیانگر وجود ضایعه‌ای است که مانع از فعال‌سازی الگوهای چند- وجهی (که از جهات دیگر سالم هستند) توسط درون‌دادهای بینایی مربوطه می‌شود. بیماران دچار پروزوپاگنوزی، مشخصاً هیچ‌گونه مشکلی در زمینهٔ شناسایی کلی یک چهره به‌عنوان چهره یا یک خودرو به‌عنوان خودرو ندارند، ولی ممکن است نتوانند هویت یک چهرهٔ خاص یا نوعی یک خودروی خاص را تشخیص ندهند. این امر بیانگر اختلال در تشخیص دیداری برای آن دسته از ویژگی‌های مادی است که وجه مشخصهٔ هر یک از اعضای دسته‌ای از اقلام هستند. هنگامی که مشکلات شناسایی، حالت عمومی‌تری پیدا کرده و به شناسایی کلی اجسام رایج می‌رسند، این حالت را *آگنوزی دیداری اجسام* می‌نامند. بیمار دچار آنومی، نمی‌تواند نام جسم مورد نظر را بیان کند، ولی می‌تواند کاربُرد آن را شرح دهد. در نقطهٔ مقابل، بیمار دچار آگنوزی دیداری، یا نمی‌تواند نام جسمی که به‌صورت دیداری ارائه شده است را بیان کند و یا نمی‌تواند

کاربُرد آن را شرح دهد. اختلالات مربوط بـه شناسایی چهره و اجسام، ممکن است از آگنوزی بینایی نسبی در سندرم بالینت نیز ناشی شوند، که در این صورت، آنها را آگنوزی‌های *اندریافتی* (در مقایسه با آگنوزی‌های *ارتباطی* که از ضایعات قطعهٔ گیجگاهی تحتانی ناشی می‌شوند) می‌نامند.

علل

ضایعات مشخصهٔ پروزوپاگنوزی و آگنوزی دیداری اجسام با شروع حاد، عبارت‌اند از انفارکتوس‌های دوطرفه در قلمرو شریان‌های مغزی خلفی. از اختلالات همراه می‌توان به اختلال در میدان بینایی (به‌ویژه کوادرانتانوپسی‌های فوقانی) و کوررنگی مرکزی موسوم به آکروماتوپسی اشاره کرد. به‌ندرت، ضایعهٔ مسبب ممکن است یک‌طرفه باشد. در چنین مواردی، پروزوپاگنوزی با ضایعاتی در نیمکرهٔ سمت راست همراه بوده، و آگنوزی اجسام نیز با ضایعات نیمکرهٔ سمت چپ همراه است. بیماری‌های اضمحلالی قشر گیجگاهی قدامی و تحتانی می‌توانند سبب ایجاد آگنوزی اجسام و پروزوپاگنوزی ارتباطی پیشرونده شوند. ترکیبی از آگنوزی ارتباطی پیشرونده و آفازی فصیح، *دمانس معنایی* نامیده می‌شود. بیماران دچار دمانس معنایی، نمی‌توانند چهره‌ها و اجسام را تشخیص دهند و نمی‌توانند معنای واژه‌هایی که بر اجسام دلالت دارند را درک کنند. این اختلال را باید از PPA نوع معنایی افتراق داد که در آن، اختلالی شدید در درک واژه‌های دلالت‌کننده بر اجسام و نیز در نام‌گذاری چهره‌ها و اجسام وجود داشته، ولی توانایی تشخیص چهره و اجسام به‌طور نسبی حفظ می‌شود.

شبکهٔ لیمبیک برای حافظه و فراموشی

مناطق لیمبیک و پارالیمبیک (مانند هیپوکامپ، آمیگدال، و قشر اِنتورینال)، هسته‌های قدامی و میانی تالاموس، بخش‌های میانی و قاعده‌ای جسم مخطط، و هیپوتالاموس، روی‌هم‌رفته شبکهٔ گسترده‌ای به‌نام سیستم *لیمبیک* را تشکیل می‌دهند. وظایف رفتاری این شبکه عبارت‌اند از هماهنگی هیجان، انگیزش، تونوسیتهٔ خودمختار، و عملکرد درون‌ریز. از دیگر عرصه‌های تخصصی شبکهٔ لیمبیک و عرصه‌ای که بیشترین ارتباط را با طب بالینی دارد، همانا عرصهٔ حافظهٔ آشکار برای تجربیات و رویدادهای اخیر است. اختلال در این عملکرد، *حالت فراموشی* نامیده می‌شود. چنانچه اختلالی در انگیزش، توجه، زبان، یا عملکرد دیداری- مکانی وجود نداشته باشد، تشخیص بالینی حالت فراموشی کلی پایدار، همواره با آسیب دوطرفه به شبکهٔ لیمبیک (و معمولاً در داخل مجموعهٔ هیپوکامپ- قشرانتورینال یا تالاموس) همراه است. آسیب به شبکهٔ لیمبیک لزوماً سبب از بین رفتن خاطرات نشده، ولی با فراخوانی آگاهانهٔ آنها به شکل هماهنگ تداخل دارد. هر یک از قطعات اطلاعات، به‌رغم وجود ضایعات لیمبیک، حفظ می‌شوند و می‌توانند آنچه *حافظهٔ تلویحی* نامیده می‌شود را در خود نگه‌دارند. برای مثال، بیماران دچار حالات فراموشی می‌توانند مهارت‌های ادراکی یا حرکتی جدید را فراگیرند (با وجود آنکه هیچ‌گونه آگاهی هشیارانه از تجربیاتی که سبب فراگیری این مهارت‌ها می‌شوند را در اختیار ندارند).

اختلال حافظه در حالت فراموشی، چند- وجهی بوده و شامل مؤلفه‌های پس‌گستر و پیش‌گستر است. *فراموشی پس‌گستر* شامل عدم توانایی به‌خاطر آوردن تجربیاتی است که قبل از شروع حالت فراموشی رخ داده‌اند. رویدادهای نسبتاً اخیر، بیشتر از رویدادهای دورتر و رویدادهایی که بیشتر تثبیت شده‌اند، در معرض فراموشی پس‌گستر قرار دارند. بیماری که به بخش اورژانس مراجعه کرده و از این موضوع شکایت دارد که قادر نیست هویت خود را به‌خاطر آورد ولی می‌تواند وقایع روز قبل را به‌خاطر آورد، تقریباً به‌طور قطع فاقد هر گونه علت نورولوژیک برای اختلال در حافظه است. دومین و مهم‌ترین مؤلفهٔ حالت فراموشی، *فراموشی پیش‌گستر* نام دارد که بیانگر عدم توانایی ذخیره‌سازی، نگه‌داری، و فراخوانی اطلاعات جدید است. بیماران دچار حالات فراموشی، نمی‌توانند غذایی که چند ساعت پیش خورده‌اند و یا جزئیات رویداد مهمی که در گذشتهٔ اخیر تجربه کرده‌اند را به‌خاطر آورند. در مراحل حاد، ممکن است بیماران تمایل داشته باشند شکاف‌های موجود در حافظه را با اطلاعاتی نادرست، ساختگی، و اغلب غیر ممکن پُر کنند، که این حالت را *افسانه‌بافی* نامند. بیماران دچار سندرم فراموشی، فراموش می‌کنند که فراموش کرده‌اند، و هنگامی که از آنان سؤال می‌شود، معمولاً وجود اختلالی در حافظه را انکار می‌کنند. افسانه‌بافی، در مواردی شایع‌تر است که ضایعهٔ زمینه‌ای، با عملکرد بخش‌هایی از شبکهٔ پیشانی نیز تداخل کند، مانند آنچه در سندرم ورنیکه- کورساکوف یا در آسیب سر ناشی از تروما دیده می‌شود.

معاینهٔ بالینی

بیمار مبتلا به حالت فراموشی، تقریباً همواره دچار گم‌گشتگی (به‌ویژه نسبت به مکان) بوده و اطلاعات اندکی دربارهٔ خبرهای کنونی دارد. مؤلفهٔ پیش‌گستر از حالت فراموشی را می‌توان با استفاده از فهرستی از چهار تا پنج واژه بررسی کرد که توسط فرد معاینه‌کننده با صدای بلند و تا پنج مرتبه قرائت می‌شود (یا تا هنگامی که بیمار بتواند بلافاصله کل فهرست را بدون تأخیر مختل‌کننده، تکرار کند). مرحلهٔ بعدی فراخوانی، پس از یک دورهٔ زمانی ۵ تا ۱۰ دقیقه‌ای رخ می‌دهد که در طول این مدت، بیمار به آزمایه‌های دیگری می‌پردازد. بیماران دچار فراموشی در انجام این مرحله از آزمایه ناکام می‌مانند و ممکن است حتی فراموش کنند که فهرستی از واژه به آنان داده شده بود تا به‌خاطر بسپارند. شناسایی صحیح واژه‌ها به‌روش چندگزینه‌ای توسط بیماری که نمی‌تواند آنها را به‌خاطر آورد، بیانگر اختلالی با شدت کمتر در حافظه است که عمدتاً مرحلهٔ فراخوانی از حافظه را مبتلا ساخته است. مؤلفهٔ پس‌گستر از فراموشی را می‌توان با استفاده از پرسش‌هایی ارزیابی کرد که به رویدادهای تاریخی یا شرح‌حال شخصی مربوط می‌شوند. مؤلفهٔ پیش‌گستر در حالات فراموشی معمولاً به‌مراتب بارزتر از مؤلفهٔ پس‌گستر است. در مواردی نادر (و گهگاه به‌همراه صرع قطعهٔ گیجگاهی یا انسفالیت ناشی از هرپس سیمپلکس)، مؤلفهٔ پس‌گستر ممکن است غالب باشد. حالات سردرگمی ناشی از انسفالوپاتی‌های توکسیک- متابولیک و برخی انواع آسیب‌های وارد بر قطعهٔ پیشانی، حتی بدون وجود ضایعات لیمبیک نیز سبب ایجاد اختلال ثانویه در حافظه- به‌ویژه در مراحل رمزگردانی و فراخوانی- می‌شوند. این نوع اختلال در حافظه را می‌توان به‌علت وجود اختلالاتی دیگر در آزمایه‌های مربوط به توجه (که در ادامه و در گفتار مربوط به قطعات پیشانی شرح داده خواهند شد) از حالت فراموشی افتراق داد.

علل، و از جمله بیماری آلزایمر

بیماری‌های نورولوژیکی که سبب ایجاد حالت فراموشی می‌شوند، عبارت‌اند از: تومور (برای مثال در بال استخوان شب‌پره، جسم پینه‌ای خلفی، تالاموس، یا بخش میانی تالاموس)، انفارکتوس (در قلمروی شریان‌های مغزی قدامی یا خلفی)، تروما به سر، انسفالیت ناشی از هرپس سیمپلکس، انسفالوپاتی ورنیکه- کورساکوف، انسفالیت لیمبیک پارانئوپلاستیک، و دمانس‌های اضمحلالی مانند AD و بیماری پیک. وجه مشترک تمامی این بیماری‌ها، عبارت است از وجود ضایعاتی دوطرفه در یک یا چند بخش از شبکهٔ لیمبیک. گهگاه، ضایعات یک‌طرفه در سمت چپ هیپوکامپ می‌توانند سبب ایجاد حالت فراموشی شوند، ولی این اختلال حافظه معمولاً گذرا است. بسته به ماهیت و میزان گسترش بیماری نورولوژیک زمینه‌ای، بیمار ممکن است دچار اختلالاتی در میدان بینایی، محدودیت‌هایی در حرکات چشم، یا یافته‌های مخچه‌ای باشد.

AD و حالت پیش‌درآمد آن یعنی اختلال شناختی خفیف (MCI) شایع‌ترین علل اختلالات پیشروندهٔ حافظه هستند. از آنجایی‌که اضمحلال زودرس رشته‌های عصبی در روند بیماری‌زایی متداول AD، بیشتر هیپوکامپ و قشر انتورینال را درگیر می‌سازد، حافظهٔ دوره‌ای نیز به‌صورت انتخابی مختل می‌شود. با گذشت زمان و با گسترش اضمحلال رشته‌های عصبی به مناطق دیگری از قشر جدید، اختلالات دیگری نیز در زبان، توجه، و مهارت‌های دیداری- مکانی ایجاد می‌شوند.

فراموشی کلی گذرا، نوعی سندرم متمایز است که معمولاً در میانسالی دیده می‌شود. بیماران به‌صورت حاد دچار گم‌گشتگی شده و مکرراً سؤال می‌کنند که چه کسی هستند، کجا هستند، و چه می‌کنند. مشخصهٔ این حمله، فراموشی پیش‌گستر (عدم توانایی به‌خاطر سپردن اطلاعات جدید) و فراموشی پس‌گستر برای رویدادهای اخیری است که پیش از آغاز حمله رخ داده‌اند. این سندرم معمولاً ظرف مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت بهبود یافته و سپس خلأ مربوط به دورهٔ فراموشی پس‌گستر پُر می‌شود، هرچند حافظهٔ مربوط به رویدادهایی که در حین حمله رخ داده بودند، به‌صورت دایمی از بین می‌روند. در قریب به ۲۰ درصد از بیماران، عود دیده می‌شود. میگرن، تشنج با منشأ قطعهٔ گیجگاهی، و اختلالات خونرسانی در قلمروی شریان مغزی خلفی، به‌عنوان علل فراموشی کلی گذرا مطرح شده‌اند. عدم وجود یافته‌های نورولوژیک مرتبط، گهگاه ممکن است به مطرح شدن نادرست تشخیص نوعی اختلال روان‌پزشکی منجر شود.

شبکهٔ پیش‌پیشانی برای عملکرد اجرایی و رفتار

قطعات پیشانی را می‌توان به بخش‌های فرعی‌تری به‌نام بخش‌های حرکتی- پیش‌حرکتی، پیش‌پیشانی پشتی- جانبی،

پیش‌پیشانی میانی، و حدقه‌ای- پیشانی تقسیم کرد. عبارات *سندرم قطعهٔ پیشانی* و *قشر پیش‌پیشانی* فقط به سه بخش آخر از این چهار بخش اشاره دارند. اینها، بخش‌هایی از قشر مغز هستند که بیشترین گسترش شاخه‌ای- ژنتیک را در نخستی‌ها و به‌ویژه انسان نشان داده‌اند. مناطق پیش‌پیشانی پشتی- جانبی، پیش‌پیشانی میانی، و حدقه‌ای- پیشانی، همراه با ساختارهای زیرقشری که ارتباطات متقابلی با آنها دارند (یعنی سرِ هستهٔ دُم‌دار و هستهٔ پشتی- میانی تالاموس)، روی‌هم‌رفته شبکهٔ وسیعی را تشکیل می‌دهند که جنبه‌های بسیار پیچیده‌ای از شناخت و رفتار را هماهنگ می‌کنند.

شبکهٔ پیش‌پیشانی، نقش مهمی را در رفتارهایی ایفا می‌کند که مستلزم انجام وظایف متعدد و یکپارچه‌سازی فکر با هیجان هستند. فعالیت‌های شناختی مختل شده در اثر ضایعات قشر پیش‌پیشانی، اغلب «عملکردهای اجرایی» نامیده می‌شوند. شایع‌ترین تظاهرات بالینی آسیب به شبکهٔ پیش‌پیشانی، به‌شکل دو سندرم نسبتاً متمایز دیده می‌شوند. در *سندرم بی‌ارادگی پیشانی*، بیمار قدرت ابتکار، خلاقیت، و کنجکاوی خود را از دست می‌دهد و دچار فقدان همدلی، بی‌تفاوتی، و متانت هیجانی فراگیر می‌شود. در *سندرم مهارگسیختگی پیشانی*، بیمار به‌لحاظ اجتماعی دچار مهارگسیختگی شده و اختلالات شدیدی را در زمینه‌های قضاوت، بینش، دوراندیشی، و توانایی رعایت قوانین سلوک از خود بروز می‌دهد. انفکاک بین عملکرد سالم ذهنی و فقدان کامل عقل سلیم، بسیار بارز است. به‌رغم حفظ تمامی عملکردهای حافظهٔ ضروری، بیمار نمی‌تواند از تجربیات خود درس بگیرد و همچنان رفتارهایی نامناسب را بروز می‌دهد، بدون آنکه به‌نظر برسد احساس درد هیجانی، گناه، یا پشیمانی را در هنگامی که آن رفتارها مکرراً پیامدهایی مصیبت‌بار را به‌دنبال دارند، تجربه می‌کند. این اختلالات ممکن است فقط در موقعیت‌های زندگی واقعی بروز کنند، (یعنی در همان مواقعی که رفتار، تحت کمترین کنترل بیرونی قرار دارد)، و ممکن است در محیط ساختارمند مطب، آشکار نباشند. بررسی قدرت قضاوت بیمار (مثلاً با پرسیدن اینکه اگر بیمار در سالن سینما متوجه آتش‌سوزی شود چه می‌کند یا اینکه اگر در کنار جاده، یک پاکت تمبر زده و دارای نشانی گیرنده را بیابد، با آن چه می‌کند) اطلاعات چندانی را فراهم نخواهد آورد، زیرا بیمارانی که در داخل مطب، به این پرسش‌ها پاسخ خردمندانه‌ای می‌دهند، ممکن است باز هم در شرایط زندگی واقعی رفتار بسیار احمقانه‌ای داشته باشند. بنابراین پزشک باید آماده باشد تا حتی در مواردی که وضعیت روانی بیمار در معاینهٔ داخل مطب، کاملاً سالم است نیز صرفاً با استناد بر اطلاعات شرح حال، تشخیص بیماری قطعهٔ پیشانی را مطرح سازد.

معاینهٔ بالینی

ظهور رفلکس‌هایی که به‌لحاظ نموی، رفلکس‌های بدوی بوده و نشانه‌های رهایی از کنترل قطعهٔ پیشانی نیز نامیده می‌شوند (مانند چنگ‌زنی [که با تحریک کف دست ایجاد می‌شود] و مکیدن [که با تحریک لب‌ها ایجاد می‌شود]) عمدتاً در بیمارانی دیده می‌شود که دچار ضایعات ساختمانی بزرگ بوده و این ضایعات تا بخش‌های پیش‌حرکتی قطعات پیشانی گسترش یافته باشند، و یا آنکه در جریان انسفالوپاتی‌های متابولیک دیده می‌شود. البته اکثریت قابل ملاحظه‌ای از بیماران مبتلا به ضایعات پیش‌پیشانی و سندرم‌های رفتاری قطعهٔ پیشانی، این رفلکس‌ها را بروز نمی‌دهند. آسیب وارد بر قطعهٔ پیشانی، سبب مختل شدن انواع گوناگونی از عملکردهای مرتبط با توجه می‌شود، و از جمله حافظهٔ کاری (نگهداری هم‌زمان و گذرای اطلاعات و کارکردن با آنها)، فراخنای تمرکز، پیمایش و فراخوانی اطلاعات ذخیره شده، مهار پاسخ‌های فوری ولی نامناسب، و انعطاف‌پذیری ذهنی. فراخنای ارقام (که باید هفت رقم در جهت روبه‌جلو و پنج رقم در جهت روبه‌عقب باشد)، کاهش می‌یابد، که نشان‌دهندهٔ ضعیف شدن حافظهٔ کاری است؛ بیان ماه‌های سال با ترتیب معکوس (که باید کمتر از ۱۵ ثانیه طول بکشد)، آهسته شده و شاخص دیگری از ضعیف شدن حافظهٔ کاری است؛ و فصاحت در تولید واژه‌هایی که با حروف الف، ف، یا س شده و ظرف مدت ۱ دقیقه قابل بیان هستند (در حالت طبیعی، حداقل ۱۲ واژه به‌ازای هر حرف)، حتی در بیماران غیر آفازی نیز کاهش می‌یابد، که بیانگر مختل شدن توانایی جستجو و فراخوانی اطلاعات از ذخایر بلند مدت است. در آزمایه‌های «بکن- نکن» (که آزمودنی باید با شنیدن یک صدای ضربه، انگشت خود را بالا ببرد ولی در هنگام شنیدن دو صدای ضربه، آن را بی‌حرکت نگه دارد)، بیمار ناتوانی مشخصی را در مهار پاسخ خود نسبت به محرک «نکن» بروز می‌دهد. انعطاف‌پذیری ذهنی (که با توانایی بیمار برای انتقال از یک معیار به معیار دیگر در آزمایه‌های دسته‌بندی یا جور کردنی بررسی می‌شود) ضعیف می‌شود؛ پرت شدن حواس در اثر

محرک‌های نامرتبط افزایش می‌یابد؛ و تمایل بالایی برای بی‌ثباتی و درجاماندگی وجود دارد. توانایی درک شباهت‌ها و تفسیر ضرب‌المثل‌ها نیز مختل می‌شود.

اختلالات توجه، سبب مختل شدن ثبت منظم و فراخوانی اطلاعات جدید و در نتیجه اختلالات *ثانویه* در حافظه می‌شوند. این یافته که بیماران دچار فراموشی شدید که نمی‌توانند وقایعی که چند دقیقه پیش رخ داده‌اند را به‌خاطر آورند، ممکن است در آزمون‌های فراخنای ارقام، دارای ظرفیت حافظهٔ کاری سالم (اگر نگوییم بیشتر) باشند، خود بیانگر متمایز بودن سازوکارهای نورولوژیک زمینه‌ای مربوطه است.

علل: تروما، نئوپلاسم، و دمانس پیشانی- گیجگاهی

سندرم بی‌ارادگی معمولاً با آسیب به قشر پیش‌پیشانی پشتی- میانی یا پشتی- جانبی همراه بوده، و سندرم مهارگسیختگی معمولاً با آسیب به قشر حدقه‌ای- پیشانی یا شکمی- میانی همراه است. این سندرم‌ها تقریباً به‌طور انحصاری پس از ضایعات دوطرفه رخ می‌دهند. ضایعات یک‌طرفهٔ محدود به قشر پیش‌پیشانی، ممکن است تا زمان گسترش آسیب به سمت مقابل، بدون علامت باقی بمانند؛ به‌همین دلیل است که CVA ناشی از ترومبوآمبولی، از علل غیر معمول سندرم قطعهٔ پیشانی به‌شمار می‌رود. علل شایع سندرم‌های قطعهٔ پیشانی عبارت‌اند از تروما به سر، پارگی آنوریسم، هیدروسفالی، تومورها (شامل متاستازها، گلیوبلاستوم، و منتژیوم‌های داس مغزی یا شیار بویایی)، و بیماری‌های اضمحلالی کانونی. یکی از حالات بالینی اصلی FTLD که زیرنوع رفتاری از دمانس پیشانی- گیجگاهی (bvFTD) نامیده می‌شود، سبب ایجاد سندرم قطعهٔ پیشانی پیشرونده می‌شود. تغییرات رفتاری مربوطه، می‌توانند از بی‌تفاوتی تا سرقت‌های جزئی از فروشگاه‌ها، قماربازی اجبارگونه، بی‌ملاحظگی‌های جنسی، فقدان شدید عقل سلیم، رفتارهای آیین‌مند جدید، و تغییراتی در سلایق غذایی متغیر باشند که مورد آخر معمولاً سبب افزایش علاقه به شیرینی‌ها یا پایبندی محض به برخی اقلام غذایی خاص می‌شود. در بسیاری از بیماران دچار AD، اضمحلال رشته‌های عصبی سرانجام به قشر پیش‌پیشانی گسترش یافته و موجب بروز مؤلفه‌های سندرم قطعهٔ پیشانی می‌شود، ولی این امر تقریباً همواره بر روی زمینه‌ای از اختلال شدید حافظه سوار می‌شود. به‌ندرت، سندرم bvFTD می‌تواند به‌تنهایی و در قالب حالتی غیر معمول از آسیب‌شناسی AD رخ دهد.

ضایعات ایجاد شده در هستهٔ دُم‌دار یا در هستهٔ پشتی- میانی تالاموس (یعنی همان اجزای زیرقشری شبکهٔ پیش‌پیشانی) نیز می‌توانند نوعی سندرم قطعهٔ پیشانی را ایجاد کنند. این یکی از دلایل آن است که تغییرات ایجاد شده در وضعیت ذهنی ناشی از بیماری‌های اضمحلالی عقده‌های قاعده‌ای مانند بیماری پارکینسون و بیماری هانتینگتون، اجزایی از سندرم قطعهٔ قاعده‌ای را بروز می‌دهند. ضایعات چندکانونی دوطرفهٔ نیمکره‌های مغزی، که هیچ‌یک به‌تنهایی به‌قدری بزرگ نیستند که بتوانند اختلالات شناختی اختصاصی مانند آفازی و غفلت را ایجاد کنند، می‌توانند مجموعاً با ایجاد اتصالات و در نتیجه عملکرد یکپارچه‌سازی (اجرایی) قشر پیش‌پیشانی تداخل کنند. از این رو، سندرم قطعهٔ پیشانی یگانه شایع‌ترین وضعیت رفتاری همراه با انواع گوناگونی از بیماری‌های مغزی چندکانونی دوطرفه (و از جمله انسفالوپاتی متابولیک، اسکلروز متعدد، و کمبود ویتامین B_{12} و غیره) به‌شمار می‌رود. بسیاری از بیمارانی که تشخیص بالینی سندرم قطعهٔ پیشانی برای آنان مطرح شده است، معمولاً دچار ضایعاتی هستند که قشر پیش‌پیشانی را درگیر نمی‌سازند، بلکه اجزای زیرقشری شبکهٔ پیش‌پیشانی یا اتصالات آن با سایر بخش‌های مغز را درگیر می‌کنند. برای پرهیز از مطرح کردن تشخیص «سندرم قطعهٔ پیشانی» در بیماری که هیچ‌گونه شواهدی از بیماری قشر پیشانی ندارد، توصیه می‌شود از عبارت تشخیصی *سندرم شبکهٔ پیشانی* استفاده شود، البته با علم به این موضوع که ضایعات مسئول ایجاد این سندرم، می‌توانند در هر جایی از این شبکهٔ گسترده وجود داشته باشند. بیمار دچار بیماری قطعهٔ پیشانی، معضلات بالقوه‌ای را در تشخیص افتراقی به‌وجود می‌آورد: بی‌ارادگی و متانت حاصله ممکن است به‌غلط افسردگی تعبیر شوند، و مهارگسیختگی حاصله نیز ممکن است به‌غلط شیدایی نهان‌زاد یا ادا درآوردن تفسیر گردد. در این میان، ممکن است مداخلهٔ لازم نیز در همان حال که نوعی تومور قابل درمان به گسترش خود ادامه می‌دهد، به‌تأخیر افتد.

مراقبت از بیماران دچار اختلالاتی در عملکرد عالی‌تر مغزی

آسیب مغزی می‌تواند سبب ایجاد انفکاک بین حالات احساسی

و بروز آنها شود، به‌طوری‌که بیماری که ممکن است در ظاهر بذله‌گو به‌نظر برسد، همچنان از افسردگی زمینه‌ای رنج ببرد که باید تحت درمان قرار گیرد. اگر تجویز داروهای نورولپتیک برای کنترل سرآسیمگی قطعاً ضروری باشد، بهتر است از نورولپتیک‌های آتیپیک استفاده شود، زیرا عوارض جانبی خارج‌هرمی آنها کمتر هستند. درمان با نورولپتیک‌ها در بیماران سالمند مبتلا به دمانس، مستلزم سبک و سنگین کردن فواید بالقوه و عوارض جانبی بالقوه وخیم آنها است.

بهبود خودبخود اختلالات شناختی ناشی از ضایعات نورولوژیک حاد، امری شایع بوده، و در چند هفتهٔ نخست بیشترین سرعت را دارد، ولی ممکن است حتی تا ۲ سال نیز ادامه یابد (بویژه در افراد جوان دچار ضایعات مغزی منفرد). به‌نظر می‌رسد برخی از اختلالات اولیه، از اختلال عملکرد دورادور (دیاشیزی) در بخش‌هایی از مغز ناشی می‌شوند که دارای اتصالات متقابل با محل آسیب اولیه هستند. حداقل یکی از دلایل بهبود این بیماران می‌تواند تجدید سازماندهی عملکردی نورون‌های باقی‌ماندهٔ مجاور به محل آسیب یا استفادهٔ جبرانی از ساختمان‌های هُمولوگ مانند شکنج گیجگاهی فوقانی سمت راست در بهبود از آفازی ورنیکه باشد. پژوهشگران از اقدامات نوتوانی شناختی برای درمان اختلالات مغزی عالی‌تر استفاده کرده‌اند. در این زمینه، چند مطالعهٔ شاهددار انگشت‌شمار انجام گرفته‌اند، ولی برخی از این مطالعات، مفید بودن نوتوانی را در بهبود آفازی و غفلت نیم‌مکانی نشان داده‌اند. تعیین صلاحیت رانندگی، موضوعی چالش‌برانگیز است (بویژه در مراحل اولیه از بیماری‌های همراه با دمانس). تشخیص بیماری اضمحلال عصبی به‌خودی‌خود کافی نیست که بتوان با استناد بر آن، از بیمار درخواست کرد که از رانندگی بپرهیزد. انجام آزمون حین رانندگی و گزارش‌های واصله از اعضای خانواده می‌تواند به زمان‌بندی تصمیم‌گیری دربارهٔ این فعالیت بسیار مهم کمک کند.

برخی از اختلالات شرح داده شده در این فصل به‌قدری پیچیده هستند که ممکن است نه تنها بیمار و اعضای خانوادهٔ وی، بلکه پزشک را نیز گیج خواهند کرد؛ لذا لازم است ارزیابی بالینی نظام‌مندی برای مشخص ساختن ماهیت اختلالات مورد نظر صورت گیرد و این اختلالات با استفاده از عباراتی قابل فهم برای عموم مردم، برای بیمار و اعضای خانوادهٔ وی شرح داده شوند. رویکرد آگاهانه برای برخورد با بیماران دچار آسیب به قشر مغز، مستلزم درک اصولی است که شبکه‌های عصبی را به عملکردهای عالی‌تر مغزی در دو حالت سلامت و بیماری متصل می‌سازند.

۳۷e آفازی پیشروندهٔ اولیه، ازدست‌دادن حافظه، و سایر اختلالات کانونی مغزی

Maria Luisa Gorno-Tempini, Jennifer Ogar, Joel Kramer, Bruce L. Miller, Gil Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia

این فصل صرفاً دیجیتالی بوده، و در DVD همراه با این کتاب و نیز در پایگاه اینترنتی Access Medicin/Harrison's Online، و در کتاب الکترونیکی و ویراست‌های «app» از نوزدهمین ویراست اصول طب داخلی هاریسون قابل دسترس است.

زبان و حافظه، از کارکردهای ضروری انسان هستند. پزشکان باتجربه اغلب می‌توانند با شناسایی انواع مختلف اختلالات زبان و حافظه، به رهنمودهایی ضروری برای پی‌بُردن به محل آناتومیک اختلالات نورولوژیک و تشخیص آنها دست یابند. در این ویدئو، اختلالات کلاسیک زبان و گفتار (و از جمله آفازی‌ها)، حافظه (فراموشی‌ها)، و سایر اختلالات شناخت که پزشکان به‌طور رایج در طب بالینی با آنها مواجه می‌شوند، به‌تصویر کشیده شده است.

۳۸ اختلالات خواب

Charles A. Czeisler, Thomas E. Scammell, Clifford B. Saper

اختلال خواب، یکی از شایع‌ترین شکایات سلامتی است که پزشکان با آن مواجه هستند. بیش از نیمی از بزرگسالان در ایالات متحده، حداقل اختلال خواب متناوب را تجربه می‌کنند، و تنها ۳۰ درصد از مردمان ایالات متحده گزارش می‌دهند که همواره از میزان خواب کافی بهره‌مند هستند. مؤسسهٔ طب برآورد کرده است که ۷۰–۵۰ میلیون نفر از مردمان ایالات متحده از اختلال مزمن خواب و بیداری رنج می‌برند، که این اختلال می‌تواند بر عملکرد افراد در طول روز و نیز بر سلامت جسمی و روانی آنان تأثیر بگذارد. در طول ۲۰ سال گذشته، رشتهٔ طب خواب به‌عنوان یک تخصص متمایز و در پاسخ به تأثیر اختلالات خواب و کمبود خواب بر روی سلامت کلی افراد ظهور کرده است.

فیزیولوژی خواب و بیداری

اکثر بزرگسالان جوان و سالم چنانچه فرصت آن را داشته باشند، ۸–۷ ساعت را در هر شب می‌خوابند، هرچند که زمان‌بندی، طول مدت، و ساختار درونی خواب در بین افراد مختلف، متفاوت است. در ایالات متحده، بزرگسالان معمولاً یک دورهٔ خواب یکجا در هر شب دارند، هرچند که در برخی فرهنگ‌ها، خواب ممکن است به یک چُرت بعد از ظهر و یک خواب شب کوتاه‌تر تقسیم شود. این الگو در طول دورهٔ زندگی به‌نحو چشمگیری تغییر می‌کند، چراکه شیرخواران و کودکان کم‌سن و سال به‌مراتب بیشتر از افراد مسن‌تر می‌خوابند.

مراحل خواب در انسان، بر اساس الگوهای مشخص موجود در نوار مغزی (الکتروانسفالوگرام- EEG)، الکترواُکولوگرام (EOG- معیار سنجش فعالیت حرکات چشمی)، و الکترومیوگرام (EMG) سطحی اندازه‌گیری شده بر روی چانه، گردن، و اندام‌های تحتانی تعریف می‌شوند. ثبت پیوستهٔ این پارامترهای الکتروفیزیولوژیک جهت تعریف خواب و بیداری، *پُلی‌سومنوگرافی* نامیده می‌شود.

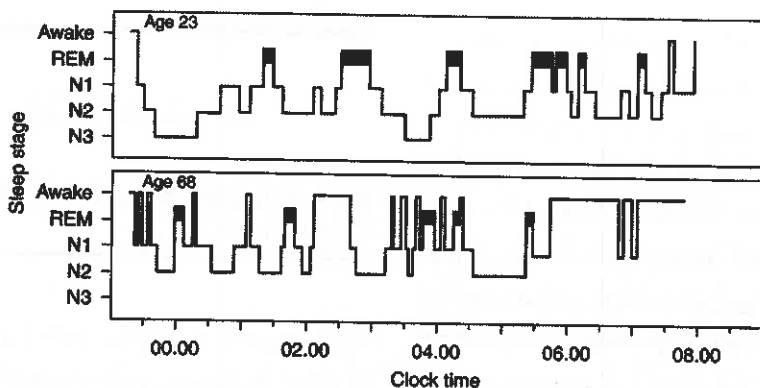
داده‌های پُلی‌سومنوگرافی، دو مرحلهٔ پایه را برای خواب تعریف می‌کنند: (۱) خواب REM (با حرکت سریع چشم) و (۲) خواب NREM (بدون حرکت سریع چشم). خواب NREM به‌نوبهٔ خود به سه مرحلهٔ دیگر تقسیم می‌شود: N1، N2 و N3، که بر اساس افزایش آستانهٔ بیدار شدن و آهسته شدن EEG قشر مغز مشخص می‌شوند. خواب REM با EEG کم‌دامنه و با فرکانس مختلط مشخص می‌شود که به خواب NREM مرحلهٔ N1 شباهت دارد. در EOG نیز طغیان‌هایی از حرکات سریع چشم مشابه با آنچه در حین بیداری با چشمان باز دیده می‌شود، به‌چشم می‌خورد. فعالیت EMG در تقریباً تمامی عضلات اسکلتی وجود نداشته، که بیانگر آتونی عضلانی با واسطهٔ ساقهٔ مغزی است که وجه مشخصهٔ خواب REM قلمداد می‌شود.

سازماندهی خواب در انسان

خواب شبانهٔ طبیعی در افراد بزرگسال، سازماندهی ثابتی را در همهٔ شب‌ها نشان می‌دهد (شکل ۱–۳۸). پس از شروع خواب، خواب معمولاً ظرف مدت ۴۵ تا ۶۰ دقیقه، مراحل N1 تا N3 خواب NREM را پشت‌سر می‌گذارد. خواب NREM مرحلهٔ N3 (که خواب با امواج آهسته نیز نامیده می‌شود)، در یک‌سوم نخست شب غلبه داشته و ۲۵–۱۵ درصد از کل زمان خواب شبانه در بزرگسالان جوان را تشکیل می‌دهد. محرومیت از خواب سبب می‌شود که خواب زودتر شروع شده و شدت و میزان خواب با امواج آهسته نیز افزایش یابد.

نخستین دوره از خواب REM معمولاً در ساعت دوم خواب رخ می‌دهد. خواب REM و خواب NREM در طول شب جای یکدیگر را می‌گیرند، و میانگین دورهٔ آنها ۹۰ تا ۱۱۰ دقیقه است (چرخهٔ خواب «اولترادیان»). روی‌هم‌رفته، در فرد بزرگسال جوان و سالم، خواب REM ۲۰ تا ۲۵ درصد از کل خواب، و مراحل N1 و N2 از خواب NREM نیز ۵۰ تا ۶۰ درصد کل خواب را تشکیل می‌دهند.

سن، تأثیری شگرف بر سازماندهی حالت خواب دارد (شکل ۱–۳۸). خواب N3 در دوران کودکی برجسته‌تر و عمیق‌تر بوده، در دوران بلوغ N1و در طول دهه‌های دوم و سوم زندگی کاهش می‌یابد. خواب N3 در دوران بزرگسالی تا بدانجا کاهش می‌یابد که ممکن است در بزرگسالان مسن‌تر، اصلاً وجود نداشته باشد. بقیهٔ خواب NREM، قطعه‌قطعه‌تر شده، و



شکل ۱-۳۸ ساختار خواب- بیداری. مراحل متناوب بیداری، سه مرحلۀخواب NREM (N1 تا N3)، و خواب REM (بخش‌های توپُر)، طول شب و در مردان بزرگسال جوان و مسن‌تر رخ می‌دهند. ویژگی‌های مشخصۀ خواب در افراد مسن‌تر، عبارت‌اند از کاهش خواب با امواج آهستۀ N3، بیدار شدن‌های خودبخود مکرر، شروع زودهنگام خواب، و بیدار شدن در صبح زود. NREM، خواب بدون حرکت سریع چشم؛ REM، خواب با حرکت سریع چشم.

فرد به‌دفعات بسیار بیشتری از خواب NREM بیدار می‌شود. در افراد مسن، افزایش حالت بیداری در دورۀ خواب بیشتر به‌دلیل افزایش تعداد دفعات بیدار شدن است تا کاهش توانایی به‌خواب رفتن مجدد. با وجود آنکه در دوران شیرخوارگی، خواب REM ممکن است ۵۰ درصد کل زمان خواب را تشکیل دهد، ولی این درصد به‌شدت پس از سال نخست پس از تولد و با ایجاد چرخۀ کامل خواب REM- خواب NREM، کاهش می‌یابد؛ از آن پس، خواب REM حدود ۲۵ درصد از کل زمان خواب را تشکیل می‌دهد.

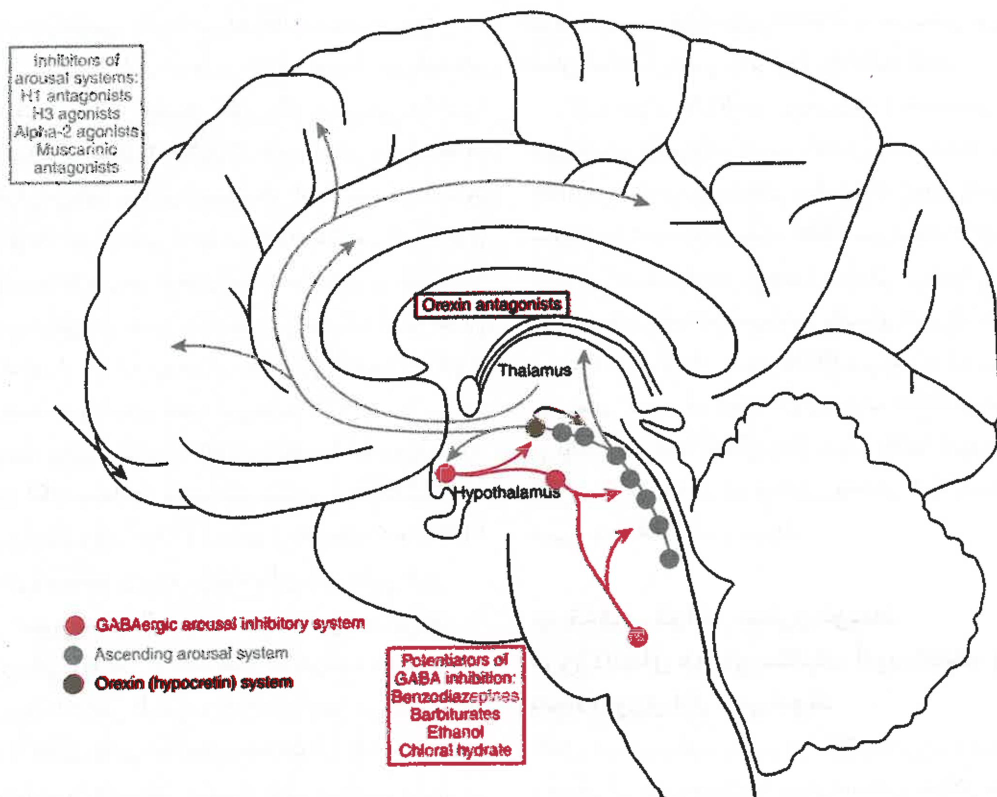
محرومیت از خواب موجب اختلال در عملکرد شناختی و به‌ویژه در آزمون‌هایی می‌شود که نیازمند گوش‌به‌زنگی پیوسته هستند. نکتۀ متناقض با این مسئله آن است که افراد مسن‌تر کمتر از بزرگسالان جوان نسبت به مختل شدن عملکرد عصبی- رفتاری ناشی از محرومیت حاد از خواب، آسیب‌پذیر هستند، به‌طوری‌که زمان واکنش و گوش‌به‌زنگی خود را حفظ کرده و کمتر توجه خود را از دست می‌دهند. مع‌هذا، خوابیدن به‌صورت جبرانی پس از بیدار ماندن در کل طول شب، برای بزرگسالان مسن‌تر دشوارتر است، زیرا توانایی خوابیدن در طول روز با افزایش سن، کاهش می‌یابد.

پس از محرومیت از خواب، معمولاً ابتدا خواب NREM و سپس خواب REM جبران می‌شود. مع‌هذا، از آنجایی‌که خواب REM اغلب در نیمۀ دوم خواب غالب است، قطع شدن خواب (مثلاً در اثر زنگ زدن ساعت زنگ‌دار) سبب محرومیت انتخابی از خواب REM می‌شود. این امر ممکن است فشار خواب REM را تا بدانجا افزایش دهد که نخستین خواب REM به‌مراتب زودتر در دورۀ خواب شبانه رخ دهد. از آنجایی‌که چندین اختلال (ادامۀ بحث را ببینید) نیز می‌توانند سبب قطعه‌قطعه‌شدن خواب شوند، لازم است تا قبل از انجام پلی‌سومنوگرام تشخیصی، بیمار فرصت کافی برای خوابیدن (حداقل ۸ ساعت در هر شب) را به‌مدت چندین شب دراختیار داشته باشد.

امروزه شواهد فزاینده‌ای وجود دارند که نشان می‌دهند کمبود خواب در انسان می‌تواند سبب عدم تحمل گلوکز شده و در ایجاد دیابت، چاقی، سندرم متابولیک، و نیز اختلال در پاسخ‌های ایمنی، تسریع تصلب شرائین، و افزایش خطر بیماری قلبی و سکتۀ مغزی شود. به‌همین دلایل، مؤسسۀ طب، کمبود خواب و اختلالات خواب را «نوعی معضل سلامت عمومی رسیدگی نشده» نامیده است.

خواب و بیداری توسط مدارهای مغزی تنظیم می‌شوند

دو سیستم عصبی اصلی، بروز خواب و بیداری را اداره می‌کنند. سیستم بیداری صعودی، که در شکل ۲-۳۸ با رنگ سبز نشان داده شده است، شامل دسته‌هایی از سلول‌های عصبی است که از بخش فوقانی پل مغزی تا هیپوتالاموس و بخش قاعده‌ای مغز پیشین امتداد دارند و سبب فعال‌شدن قشر مغز، تالاموس



شکل ۲-۳۸ **ارتباط داروهای تجویز شده برای درمان بی‌خوابی، با سیستم‌های خواب- بیداری.** سیستم بیداری در مغز (سبزرنگ) شامل آن دسته از نورون‌های منوآمینرژیک، گلوتاماترژیک، و کولینرژیک در ساقهٔ مغزی است که سبب فعال شدن نورون‌های واقع در هیپوتالاموس، تالاموس، بخش قاعده‌ای مغز پیشین، و قشر مغز می‌شوند. نورون‌های اورکسین (*آبی‌رنگ*) واقع در هیپوتالاموس که در حملهٔ خواب (نارکولپسی) از بین می‌روند، سبب تقویت و پایدار شدن بیداری از طریق فعال کردن سایر اجزای سیستم بیداری می‌شوند. سیستم ایجادکنندهٔ خواب (*قرمزرنگ*) شامل نورون‌های گاباێرژیک واقع در منطقهٔ پیش‌بینایی، بخش جانبی هیپوتالاموس، و ساقهٔ مغزی است که اجزای سیستم بیداری را مهار کرده و در نتیجه اجازه می‌دهند تا خوابیدن امکان‌پذیر شود. داروهای مورد استفاده برای درمان بی‌خوابی عبارت‌اند از: داروهایی که اثرات عصب‌رسانه‌های سیستم بیداری را مهار می‌کنند (*سبزرنگ و آبی‌رنگ*)؛ و داروهایی که اثرات گاما- آمینوبوتیریک اسید (گابا) تولید شده توسط سیستم خواب (*قرمزرنگ*) را افزایش می‌دهند.

(که وجودش برای انتقال اطلاعات حسی به قشر مغز ضروری است)، و سایر مناطق مغز پیشین می‌شوند. نورون‌های بیداری صعودی، از منوآمین‌ها (نوراپی‌نفرین، دوپامین، سروتونین، و هیستامین)، گلوتامات، یا استیل‌کولین به‌عنوان عصب‌رسانه جهت فعال‌ساختن نورون‌های هدف خود استفاده می‌کنند. نورون‌های ایجادکنندهٔ بیداری دیگری در هیپوتالاموس، از نوعی عصب‌رسانهٔ پپتیدی به نام اورکسین (که هیپوکرتین نیز نامیده شده و به‌رنگ آبی نشان داده شده است) برای تقویت فعالیت در سایر گروه‌های سلولی بیداری استفاده می‌کنند.

آسیب به سیستم بیداری در تراز بخش فوقانی پل مغزی و بخش تحتانی مغز میانی، سبب ایجاد کوما می‌شود، که نشان می‌دهد تأثیر بیدارکنندگی صعودی از این تراز، نقشی حیاتی در حفظ حالت بیداری دارد. آسیب به شاخهٔ هیپوتالاموسی از سیستم بیداری، سبب ایجاد حالت خواب‌آلودگی مفرط (ولی معمولاً نه حالت کوما) می‌شود. از بین رفتن نورون‌های اورکسین به‌صورت اختصاصی، نوعی اختلال خواب به‌نام حملهٔ

خواب (نارکولپسی) را ایجاد می‌کند (ادامهٔ مطلب را ببینید).

سیستم بیداری، در حین خواب توسط درون‌دادهای مهارکنندهٔ واصله از گروه‌های سلولی واقع در سیستم ایجادکنندهٔ خواب (که در شکل ۲-۳۸ به‌رنگ قرمز نشان داده شده‌اند) خاموش می‌شود. بسیاری از نورون‌های ایجادکنندهٔ خواب، خود نیز توسط درون‌دادهایی از سیستم بیداری مهار می‌شوند. این مهار دوجانبهٔ بین سیستم‌های ایجادکنندهٔ بیداری و ایجادکنندهٔ خواب، نوعی مدار عصبی را تشکیل می‌دهد که شبیه همان مقوله‌ای است که مهندسان برق آن را «کلید الاکلنگی» می‌نامند. چنین کلیدی معمولاً می‌تواند انتقال سریع بین دو وضعیت روشن (بیداری) و خاموش (خواب) را امکان‌پذیر سازد، بدون آنکه سبب ایجاد وضعیت‌های بینابینی شود. انتقال نسبتاً سریع وضعیت‌های خواب و بیداری به‌یکدیگر، که در EEG انسان و حیوانات نیز دیده می‌شود، با این مُدل تطبیق دارد.

نورون‌های واقع در بخش شکمی- جانبی هستهٔ پیش‌بینایی (که یکی از نقاط کلیدی برانگیزانندهٔ خواب به‌شمار می‌رود)، با افزایش طبیعی سن در انسان از بین می‌روند، که این امر با کاهش توانایی خواب‌ماندن مطابقت دارد (قطعه‌قطعه‌شدن خواب). نورون‌های بخش شکمی- جانبی هستهٔ پیش‌بینایی در بیماری آلزایمر نیز آسیب می‌بینند، که همین امر ممکن است یکی از دلایل پایین بودن کیفیت خواب در این بیماران باشد.

به‌نظر می‌رسد که انتقال وضعیت بین خواب REM و خواب NREM توسط کلید مشابهی در ساقهٔ مغزی اداره می‌شود. پژوهشگران نورون‌های گاباارژیک خاموش‌کنندهٔ خواب REM را در بخش تحتانی مغز میانی شناسایی کرده‌اند که سبب مهار نورون‌های روشن‌کنندهٔ خواب REM در بخش فوقانی پل مغزی می‌شوند. گروه روشن‌کنندهٔ خواب REM شامل دو نوع نورون است: نورون‌های گاباارژیک که سبب مهار گروه خاموش‌کنندهٔ خواب REM می‌شوند (و در نتیجه شرایط لازم برای کلید الاکلنگی خواب REM را فراهم می‌آورند)؛ و نورون‌های گلوتاماترژیک که به‌طور گسترده‌ای در دستگاه عصبی مرکزی پراکنده هستند تا بتوانند پدیده‌های مهم مرتبط با خواب REM را ایجاد کنند. نورون‌های روشن‌کنندهٔ خواب REM که به بصل‌النخاع و نخاع می‌رسند، سبب فعال‌شدن نورون‌های بینابینی مهارکننده (حاوی گابا و گلیسین) می‌شوند که به‌نوبهٔ خود سبب هیپرپلاریزه شدن نورون‌های حرکتی شده و در نتیجه حالت آتونی خواب REM را پدید می‌آورند. نورون‌های روشن‌کنندهٔ خواب REM که به مغز پیشین می‌رسند ممکن است نقش مهمی را در ایجاد رؤیا داشته باشند.

کلید خواب REM، دو نوع درون‌داد دریافت می‌کند: درون‌دادهای کولینرژیک، که سبب انتقال وضعیت به خواب REM می‌شوند؛ و درون‌دادهای منوآمینرژیک (نوراپی‌نفرین و سروتونین) که مانع از خواب REM می‌شوند. در نتیجه، داروهایی که سبب افزایش تونوسیتهٔ منوآمینی می‌شوند (مانند مهارکننده‌های بازبرداشت سروتونین یا نوراپی‌نفرین)، معمولاً سبب کاهش میزان خواب REM می‌شوند. آسیب به نورون‌هایی که سبب ایجاد آتونی خواب REM می‌شوند، می‌تواند موجب ایجاد اختلال رفتار خواب REM شود، یعنی همان وضعیتی که در آن، بیماران رؤیاهای خود را به‌اجرا درمی‌آورند (ادامهٔ مطلب را ببینید).

چرخه‌های خواب- بیداری توسط درون‌دادهای هومئوستاتیک، آلوستاتیک، و شبانه‌روزی اداره می‌شوند

کاهش تدریجی سائق خواب در اثر طولانی شدن دورهٔ بیداری، و متعاقب آن خواب عمیق‌تر با امواج آهسته و طولانی شدن دوره‌های خواب، نشان می‌دهد که نوعی سازوکار *هومئوستاتیک* وجود دارد که خواب را تنظیم می‌کند. پژوهشگران هنوز ماهیت عصبی- شیمیایی هومئوستاز خواب را به‌طور کامل درک نکرده‌اند، ولی با طولانی شدن حالت بیداری، سطوح آدنوزین در بخش‌هایی از مغز افزایش می‌یابد. آدنوزین می‌تواند از طریق گیرنده‌های A1 عمل کرده و مستقیماً بسیاری از مناطق مغزی ایجادکنندهٔ بیداری را مهار کند. به‌علاوه، آدنوزین سبب ایجاد خواب از طریق گیرنده‌های A2a می‌شود؛ مهار این گیرنده‌ها توسط کافئین، یکی از روش‌های اصلی است که افراد با استفاده از آن، با حالت خواب‌آلودگی مبارزه می‌کنند. پژوهشگران معتقدند سایر عوامل هومورال، مانند پروستاگلاندین D_2 نیز در این فرآیند نقش دارند. هم آدنوزین و هم پروستاگلاندین D_2، سبب فعال شدن نورون‌های ایجادکنندهٔ خواب در بخش شکمی- جانبی هستهٔ پیش‌بینایی می‌شوند.

آلوستاز، همان پاسخ فیزیولوژیک ارائه شده نسبت به تهدید است که سازوکارهای هومئوستاتیک قادر به ادارهٔ آن نیستند (مانند وجود خطر فیزیکی یا تهدید روان‌شناختی). این پاسخ‌های استرس، می‌توانند به‌شدت بر نیاز به خواب و توانایی خوابیدن

تأثیر گذارند. برای مثال، بی‌خوابی در بیماران دچار اضطراب و سایر اختلالات روان‌پزشکی بسیار شایع است. بی‌خوابی ناشی از استرس، حتی از این هم شایع‌تر بوده، و اکثر افراد را در دوره‌ای از زندگی تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. نتایج مطالعات توموگرافی با گسیل پوزیترون (PET) در بیماران دچار بی‌خوابی مزمن، وجود فعالیت بیش از حد در اجزای سیستم بیداری صعودی و نیز در هدف‌های آنها در سیستم لیمبیک در مغز پیشین (مانند آمیگدال و قشر کمربندی) را نشان می‌دهند. مناطق لیمبیک، فقط به‌عنوان هدف‌هایی برای سیستم بیداری عمل نکرده، بلکه برون‌دادهای تحریکی را نیز به سیستم بیداری پس می‌فرستند، که در ایجاد چرخهٔ معیوب اضطراب دربارهٔ بیداری نقش دارد و به‌خواب رفتن را دشوارتر می‌سازد. رویکردهای موجود برای درمان بی‌خوابی، بر اساس داروهایی استوار هستند که یا برون‌داد سیستم بیداری صعودی را مهار می‌کنند (رنگ‌های سبز و آبی در **شکل ۲-۳۸**)، و یا آنکه برون‌داد سیستم ایجادکنندهٔ خواب را تقویت می‌کنند (رنگ قرمز در **شکل ۲-۳۸**). مع‌هذا، رویکردهای رفتاری (رفتاردرمانی شناختی و بهداشت خواب) که می‌توانند سبب کاهش فعالیت لیمبیک مغز پیشین در هنگام رفتن به بستر می‌شوند، در اغلب موارد به‌همین اندازه یا حتی بیش از این موفقیت‌آمیز هستند.

خواب به‌وسیلهٔ یک پیام زمان‌بندی قدرتمند *شبانه‌روزی* نیز تنظیم می‌شود که این پیام تحت ادارهٔ هسته‌های فوق‌چلیپایی (SCN) هیپوتالاموس قرار دارد و در ادامهٔ مطلب شرح داده خواهد شد. SCN، برون‌دادهایی را به نقاط کلیدی واقع در هیپوتالاموس می‌فرستد، که ریتم‌هایی ۲۴ ساعته را بر طیف گسترده‌ای از رفتارها و سیستم‌های بدن (و از جمله چرخهٔ خواب- بیداری) اعمال می‌کنند.

فیزیولوژی ریتم شبانه‌روزی

چرخهٔ خواب- بیداری، بارزترین چرخه از ریتم‌های ۲۴ ساعتهٔ پرشمار بدن انسان است. تغییرات بارز روزانه در عملکردهای درون‌ریز، تنظیم‌کنندهٔ حرارت، قلبی، ریوی، کلیوی، ایمنی، گوارشی، و عصبی- رفتاری نیز رخ می‌دهند. در سطح مولکولی، ریتم شبانه‌روزی درون‌زاد به‌وسیلهٔ حلقه‌های بازخورد رونویسی/ ترجمه‌ای خود- نگه‌دارنده ایجاد می‌شوند. در هنگام ارزیابی ریتم‌های روزانه در انسان، افتراق بین دو مقولهٔ زیر مهم است: (۱) اجزای شبانه‌روزی که به‌صورت نافعال توسط تغییرات رفتاری یا محیطی دوره‌ای برانگیخته می‌شوند (مانند افزایش فشار خون و تعداد ضربان قلب که پس از قرارگرفتن در وضعیت قائم ایجاد می‌شود)؛ و (۲) ریتم‌های شبانه‌روزی که فعالانه توسط نوعی فرآیند نوسانی درون‌زاد ایجاد می‌شوند (مانند تغییرات شبانه‌روزی در ترشح ملاتونین غدهٔ صنوبری [پینه‌آل] و کورتیزول غدهٔ آدرنال که در انواع گوناگونی از شرایط رفتاری و محیطی تداوم می‌یابند).

با وجود آنکه امروزه مشخص شده است که اکثر سلول‌های بدن، دارای ساعت‌های شبانه‌روزی هستند که فرآیندهای فیزیولوژیک گوناگونی را تنظیم می‌کنند، که اکثر این ساعت‌های متفاوت، نمی‌توانند هم‌زمانی با یکدیگر را حفظ کنند؛ این هم‌زمانی، همان عاملی است که وجودش برای ایجاد ریتم‌های ۲۴ ساعتهٔ مفید و هماهنگ با چرخهٔ روشنایی- تاریکی بیرونی ضروری است. نورون‌های SCN، اتصالات متقابلی با یکدیگر دارند، به‌نحوی که می‌توانند یک ریتم هم‌زمان تقریباً ۲۴ ساعته از فعالیت عصبی را پدید آورند که متعاقباً به بقیهٔ بدن منتقل می‌شود. تخریب دوطرفهٔ SCN، سبب از بین رفتن اکثر ریتم‌های شبانه‌روزی درون‌زاد (و از جمله رفتار خواب- بیداری) و ریتم‌های موجود در سیستم‌های درون‌ریز و متابولیک می‌شود. دورهٔ این نوسان‌ساز عصبی درون‌زاد که به‌لحاظ ژنتیک تعیین می‌شود و در انسان به‌طور میانگین ۲۴/۱۵ ساعت است، به‌طور طبیعی و به‌دلیل وجود درون‌دادهای مستقیم از سلول‌های گانگلیونی دارای حساسیت درون‌زاد نسبت به نور که در شبکیه قرار دارند و به SCN ارسال می‌شوند، با دورهٔ ۲۴ ساعتهٔ چرخهٔ روشنایی- تاریکی محیطی، هم‌زمان می‌شود. انسان، به‌شدت نسبت به اثرات تنظیم‌کنندگی مجدد نور (به‌ویژه طول موج‌های کوتاه‌تر طیف مرئی یعنی حدود ۴۶۰ تا ۵۰۰ نانومتر) حساس است. تفاوت‌های اندک در دورهٔ شبانه‌روزی، سبب ایجاد تفاوت‌هایی در سلایق شبانه‌روزی بزرگسالان جوان می‌شوند (بدین مفهوم که دورهٔ شبانه‌روزی در افرادی که زودتر به بستر می‌روند و زودتر هم بیدار می‌شوند، کوتاه‌تر از دورهٔ شبانه‌روزی در افرادی است که دیرتر به بستر می‌روند و دیرتر هم بیدار می‌شوند)، درحالی‌که تغییرات ایجاد شده در تنظیم هومئوستاتیک خواب، می‌توانند سبب شوند که زمان‌بندی خواب- بیداری با افزایش سن، به‌سمت خواب و بیداری زودتر متمایل شود.

زمان‌بندی و ساختار درونی خواب، مستقیماً با برون‌ده

ضربان‌ساز شبانه‌روزی درون‌زاد مطابقت دارد. نکتهٔ متناقض این است که ریتم شبانه‌روزی درون‌زاد برای تمایل به بیداری، درست قبل از زمانی که فرد به‌طور عادتی به بستر می‌رود، به‌حداکثر ممکن می‌رسد، درحالی که ریتم شبانه‌روزی درون‌زاد برای تمایل به خواب، حوالی زمانی که فرد به‌طور عادتی بیدار می‌شود، به‌حداکثر ممکن می‌رسد. لذا این ریتم‌ها به‌نحوی زمان‌بندی شده‌اند که به‌ترتیب با افزایش تمایل به خواب در سرتاسر دورهٔ بیداری معمول در طول روز و کاهش تمایل به‌خواب در طول دورهٔ خواب عادتی مقابله کنند. بنابراین، ناهماهنگی ضربان‌ساز شبانه‌روز درون‌زاد با چرخهٔ خواب-بیداری دلخواه، می‌تواند سبب ایجاد بی‌خوابی، کاهش هشیاری، و اختلال عملکرد شود که در کارکنان شیفت شب و کسانی که در خطوط هوایی مسافرت می‌کنند، مشهود است.

مسائل رفتاری و فیزیولوژیک حالات خواب و مراحل آن

مرحله‌بندی خواب بر اساس یافته‌های پلی‌سومنوگرافی، با تغییرات رفتاری در طول حالات و مراحل اختصاصی مطابقت دارد. در حین حالت گذار بین بیداری و خواب عمیق‌تر (مرحلهٔ N1)، افراد ممکن است به پیام‌های دیداری یا شنیداری ضعیف پاسخ دهند. تشکیل خاطرات کوتاه‌مدت در شروع خواب NREM مرحلهٔ N1، مهار می‌شود، که نشان می‌دهد چرا افرادی که از مرحلهٔ گذار خواب بیدار می‌شوند، در اغلب موارد فاقد هشیاری لازم نسبت به موقعیت‌ها هستند. پس از محرومیت از خواب، این گذارها می‌توانند سبب مختل شدن بیداری رفتاری شده و فرد قادر نیست تلاش برای بیدار ماندن در ادامه را تحمل کند (به گفتار «اختلال کار شیفتی در ادامهٔ مطلب رجوع کنید»).

بیدار شدن از خواب REM در بیش از ۸۰ درصد موارد، با به‌یاد آوردن تصویرسازی ذهنی از خواب‌های واضح همراه است (به‌ویژه در ساعات دیرتر شب). تصویرسازی ذهنی ممکن است پس از تداخل در خواب NREM نیز گزارش شود. برخی اختلالات خاص ممکن است در طول مراحل اختصاصی خواب رخ داده و در ادامه تحت عنوان «بدخوابی‌ها [پاراسومنیاها]» شرح داده خواهند شد. از این اختلالات می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: خواب‌گردی، وحشت شبانه، و بی‌اختیاری ادرار (شب‌ادراری)، که عمدتاً در کودکان و در حین خواب NREM عمیق (N3) رخ می‌دهند؛ و اختلال رفتار خواب REM، که عمدتاً در آن دسته از مردان مسن‌تر رخ می‌دهد که نمی‌توانند آتونی کامل را در حین خواب REM حفظ کنند، و اغلب فریاد می‌زنند، بی‌محابا خود یا اعضای بدن‌شان را حرکت می‌دهند، یا حتی کل رؤیاهای خود را به‌اجرا درمی‌آورند.

تمامی دستگاه‌های فیزیولوژیک اصلی، تحت تأثیر خواب قرار می‌گیرند. فشار خون و تعداد ضربان قلب در طول خواب NREM (به‌ویژه در طول خواب N3) افزایش می‌یابند. در حین خواب REM، حرکات لحظه‌ای چشم با تغییراتی چشمگیر در فشار خون و تعداد ضربان قلب همراه هستند که با واسطهٔ دستگاه عصبی خودمختار صورت می‌گیرد. دیس‌آریتمی‌های قلبی ممکن است به‌صورت انتخابی در طول خواب REM رخ دهند. عملکرد تنفسی نیز تغییر می‌کند. در طول خواب NREM (به‌ویژه در طول خواب N3)، تعداد تنفس در مقایسه با حالت بیداری آرمیده، کمتر شده ولی منظم‌تر می‌شود، و در زمان حرکات لحظه‌ای چشم در طول خواب REM، نامنظم می‌شود. کاهش تهویهٔ دقیقه‌ای در حین خواب NREM، تناسبی با کاهش سرعت متابولیسم نداشته، و سبب می‌شود که P_{CO_2} اندکی افزایش یابد.

خواب سبب تغییر عملکرد غدد درون‌ریز نیز می‌شود. خواب N3 با ترشح هورمون رشد در مردان همراه است، درحالی‌که خواب به‌طور کلی با افزایش ترشح پرولاکتین در هر دو جنس زن و مرد همراه است. خواب دارای تأثیری پیچیده بر روی ترشح هورمون زردینه‌ساز (LH) است: در دورهٔ بلوغ، خواب با افزایش ترشح LH همراه است، درحالی‌که خواب در زنانی که دورهٔ بلوغ را پشت‌سر گذارده‌اند، سبب مهار ترشح LH در اوایل مرحلهٔ فولیکولر چرخهٔ قاعدگی می‌شود. شروع خواب (و احتمالاً خواب N3) با مهار هورمون محرک تیروئید و مهار محور هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک- کورتیزول همراه است، و این تأثیر، بر روی ریتم‌های شبانه‌روزی غالب در دو سیستم مذکور اعمال می‌شود.

ملاتونین که هورمون غدهٔ صنوبری (پینه‌آل) است، هم در گونه‌های فعال در طول روز و هم در گونه‌های فعال در طول شب، عمدتاً در هنگام شب ترشح می‌شود، که نشان می‌دهد فعالیت غدهٔ صنوبری مستقیماً توسط یک مسیر عصبی مدارگونه تنظیم می‌شود که SCN را به دستگاه عصبی سمپاتیک (که عصب‌دهی غدهٔ صنوبری را برعهده دارد) متصل می‌کند. ترشح

ملاتونین مستلزم آن نیست که فرد در حالت خواب باشد، ولی نور محیط، سبب مهار ترشح ملاتونین می‌شود، و این تأثیر، با واسطهٔ اتصالات عصبی شبکیه به غدهٔ صنوبری (از طریق SCN) انجام می‌گیرد. بالاترین کارایی خواب، هنگامی است که دورهٔ خواب با ترشح ملاتونین درون‌زاد، هم‌زمان باشد. ملاتونین برون‌زاد چنانچه در هنگام پایین بودن سطوح ملاتونین درون‌زاد (بعد از ظهرها یا عصرها یا هنگامی که بیماران دچار اختلال مرحلهٔ خواب- بیداری تأخیری تمایل دارند به بستر بروند) تجویز شود، می‌تواند شروع خواب را تسریع کرده و کیفیت خواب را افزایش دهد، ولی چنانچه در هنگام بالا بودن سطوح ملاتونین درون‌زاد تجویز شود، سبب افزایش کیفیت خواب نخواهد شد. همین امر توضیح می‌دهد که چرا ملاتونین اغلب در درمان بیماران دچار بی‌خوابی اولیه، اثربخش نیست.

خواب با تغییراتی در عملکرد تنظیم دمای بدن همراه است. خواب NREM با افزایش تحریک نورون‌های پاسخ‌دهنده به گرما در منطقهٔ پیش‌بینایی و کاهش دمای بدن همراه است؛ در نقطهٔ مقابل، پژوهشگران دریافته‌اند که گرم کردن پوست بدون افزایش دمای مرکزی بدن، سبب افزایش خواب NREM می‌شود. خواب REM با کاهش قدرت پاسخ‌دهی سیستم تنظیم دما همراه است.

اختلالات خواب و بیداری

برخورد با بیمار: اختلالات خواب

بیماران ممکن است به‌دلایل زیر، به پزشک مراجعه کنند: (۱) خواب‌آلودگی یا خستگی در طول روز؛ (۲) مشکلاتی در زمینهٔ به‌خواب رفتن یا در خواب ماندن در طول شب (بی‌خوابی)؛ یا (۳) رفتارهای غیر عادی در حین خودِ خواب (بدخوابی‌ها [پاراسومنیاها]). گرفتن شرح حال دقیق، ضروری است. به‌طور اخص، طول مدت، شدت، و ثبات علایم، و نیز برآورد بیمار از پیامدهای اختلال خواب بر روی عملکرد وی در حین بیداری مهم هستند. اطلاعات به‌دست آمده از همسر یا یکی از اعضای خانواده، اغلب مفید است، زیرا برخی بیماران ممکن است از وجود علایمی مانند خُر و پُف شدید بی‌اطلاع بوده و یا علایمی مانند به‌خواب‌رفتن در حین کار یا در حین رانندگی را کمتر از حد واقعی گزارش کنند. پزشکان باید دربارهٔ موارد زیر از بیماران سؤال کنند: بیمار معمولاً چه هنگام به بستر می‌رود؛ چه هنگام به‌خواب می‌رود و بیدار می‌شود؛ آیا در حین خواب بیدار می‌شود؛ آیا در هنگام صبح احساس می‌کند که استراحت کافی داشته است؛ و آیا در طول روز چُرت می‌زند یا خیر. بسته به شکایت اصلی بیمار، مطرح‌کردن پرسش‌هایی دربارهٔ خُر و پُف کردن، آپنهٔ مشاهده شده توسط دیگران، احساس بی‌قراری در پاها، حرکت بدن در حین خواب، افسردگی، اضطراب، و رفتارهای انجام شده در دورهٔ خواب، می‌تواند مفید باشد. معاینهٔ فیزیکی می‌تواند شواهدی از وجود راه هوایی کوچک، لوزه‌های بزرگ، یا نوعی اختلال نورولوژیک یا طبی را نشان دهد که در ایجاد شکایت اصلی نقش دارد.

به‌خاطر داشتن این نکته در ذهن مهم است که به‌ندرت، تشنج ممکن است صرفاً در حین خواب رخ داده و نوعی اختلال خواب اولیه را تقلید کند؛ این نوع تشنج مرتبط با خواب، معمولاً در طول دوره‌های خواب NREM رخ داده و می‌تواند به‌شکل حرکات تونیک- کلونیک عمومی (گاهی با بی‌اختیاری ادرار یا گازگرفتن زبان) یا حرکات قالبی (کلیشه‌ای) در صرع پیچیدهٔ نسبی دیده شود (فصل ۴۴۵).

در اغلب موارد بهتر است بیمار زمان‌بندی و میزان خواب روزانهٔ خود را به‌مدت ۱ تا ۲ هفته ثبت کند. در صورت لزوم، این اقدام می‌تواند شامل اطلاعاتی دربارهٔ سطح هشیاری، مدت زمان کار، و مصرف دارو و الکل (از جمله کافئین و داروهای خواب‌آور) نیز باشد.

برای تشخیص چندین اختلال مانند آپنهٔ خواب، نارکولپسی (حملهٔ خواب)، و اختلال دوره‌ای حرکت اندام، انجام پلی‌سومنوگرافی ضروری است. پلی‌سومنوگرافی عادی که در آزمایشگاه خواب بالینی انجام می‌شود، امکان اندازه‌گیری مراحل خواب، تلاش تنفسی و جریان هوا، اشباع اکسیژن، حرکات اندام، ریتم قلب، و پارامترهای دیگر را فراهم می‌آورد. آزمایش خواب در منزل معمولاً فقط بر مقیاس‌های تنفسی تمرکز کرده و در بیمارانی مفید است که با احتمال متوسط تا بالای ابتلا به آپنهٔ انسدادی در خواب روبرو هستند. آزمون نهفتگی خواب متعدد (MSLT) برای اندازه‌گیری تمایل بیمار به‌خوابیدن در حین روز به‌کار می‌رود

و می‌تواند شواهد مهمی را برای تشخیص نارکولپسی و برخی علل دیگر خواب‌آلودگی فراهم آورد. از آزمایش حفظ حالت بیداری جهت اندازه‌گیری توانایی بیمار برای حفظ حالت بیداری در طول روز استفاده شده و می‌تواند شواهد مهمی برای ارزیابی اثربخشی درمان‌های مربوط به بهبود حالت خواب‌آلودگی در بیماری‌هایی مانند نارکولپسی و آپنهٔ انسدادی خواب را فراهم آورد.

ارزیابی خواب‌آلودگی در طول روز

خواب‌آلودگی دایمی در طول روز در حداکثر ۲۵ درصد جمعیت بزرگسالان مشاهده شده و سبب مختل شدن توانایی فرد برای داشتن عملکرد بهینه در محل تحصیل، محل کار، حین رانندگی، و سایر وضعیت‌هایی می‌شود که مستلزم هشیاری هستند. دانش‌آموزان و دانشجویان خواب‌آلود، با مشکلاتی در زمینهٔ هشیار ماندن و داشتن عملکرد مطلوب در مدرسه یا دانشگاه مواجه بوده، و بزرگسالان خواب‌آلود نیز برای بیدار ماندن و متمرکز ماندن بر کار خود، مبارزه می‌کنند. بیش از نیمی از مردمان ایالات متحده در حین رانندگی به‌خواب رفته‌اند. برآورد می‌شود که ۱/۲ میلیون سانحهٔ رانندگی در سال، در اثر خواب‌آلودگی رانندگان ایجاد می‌شوند که علت حدود ۲۰ درصد از تمامی موارد مرگ و آسیب‌های شدید ناشی از سانحه به‌شمار می‌روند. برای ایجاد سانحهٔ رانندگی، راننده حتماً نباید به‌خواب فرو رود، زیرا بی‌توجهی و کاهش سرعت پاسخ در رانندگان خواب‌آلود، علت اصلی بروز سوانح هستند. ۲۴ ساعت محرومیت از خواب، همان‌قدر زمان واکنش را به‌تأخیر می‌اندازد که غلظت الکل در خون معادل ۰/۱۰ گرم بر دسی‌لیتر آن را به‌تأخیر می‌اندازد.

شناسایی خواب‌آلودگی و تعیین کمیت آن، می‌تواند چالش‌برانگیز باشد. نخست آنکه، بیماران ممکن است خود را «خواب‌آلود»، «خسته»، یا «کوفته» توصیف کنند، و معنای این واژه‌ها ممکن است در نزد بیماران مختلف، متفاوت باشد. برای مقاصد بالینی، بهتر است از واژهٔ «خواب‌آلودگی» برای توصیف تمایل به‌خواب رفتن، و از واژهٔ «خستگی» برای توصیف حالتی از پایین بودن سطح انرژی جسمانی یا روانی ولی بدون تمایل واقعی به خوابیدن استفاده شود. خواب‌آلودگی معمولاً هنگامی بارزتر است که بیمار در حالت نشسته باشد، درحالی‌که خستگی ممکن است با اقدامات فعالانه‌تر تداخل کند. خواب‌آلودگی معمولاً همراه با اختلالاتی رخ می‌دهد که سبب کاهش کیفیت یا کمیت خواب شده و یا با سازوکارهای نورولوژیک بیداری تداخل می‌کنند، درحالی‌که خستگی در اختلالات التهابی مانند سرطان، اسکلروز متعدد (فصل ۴۵۸)، فیبرومیالژی (فصل ۳۹۶)، سندرم خستگی مزمن (فصل 464e)، یا کمبودهای اندوکرین مانند هیپوتیروئیدیسم (فصل ۴۰۵) یا بیماری آدیسون (فصل ۴۰۶) شایع‌تر است. دوم آنکه، خواب‌آلودگی می‌تواند به شیوه‌ای مشابه با اتانول، بر قضاوت تأثیر گذارد، به‌نحوی که بیماران ممکن است بینش محدودی نسبت به وضعیت مورد نظر و میزان اختلال عملکردی‌شان داشته باشند. سرانجام اینکه، بیماران ممکن است تمایلی به پذیرفتن این موضوع نداشته باشند که خواب‌آلودگی، یک مشکل است، زیرا اولاً ممکن است به‌تدریج آشنایی خود با حالت هشیاری کامل را از دست بدهند و ثانیاً خواب‌آلودگی گاهی با نگاهی تحقیرآمیز، نشانه‌ای از کمبود انگیزه و یا عادت‌های بد خواب قلمداد می‌شود.

در جدول ۱-۳۸، برخورد تشخیصی و درمانی با بیماری که از خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز شکایت دارد، ارائه شده است.

برای تعیین میزان خواب‌آلودگی و تأثیر آن بر عملکرد روزانه، بهتر است پرسش‌هایی دربارهٔ وقوع دوره‌های خواب (خواه ارادی و خواه غیر ارادی) در حین ساعات بیداری طبیعی از بیمار پرسیده شود. از عرصه‌های خاصی که باید به آنها پرداخت می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: وقوع دوره‌های سهوی خواب در حین رانندگی یا در سایر شرایطی که با ایمنی مرتبط هستند؛ خواب‌آلودگی در محل کار یا تحصیل (و ارتباط خواب‌آلودگی با عملکرد شغلی یا تحصیلی)؛ و تأثیری خواب‌آلودگی بر زندگی اجتماعی و خانوادگی. پرسش‌نامه‌های استاندارد مانند «مقیاس خواب‌آلودگی اِپوُرث» اغلب جهت اندازه‌گیری میزان خواب‌آلودگی به‌صورت بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

به‌دست آوردن شرح حالی از خواب‌آلودگی در طول روز معمولاً کافی است، ولی گاهی نیز تعیین کمیت آن به‌صورت عینی ضرورت می‌یابد. MSLT، تمایل بیمار به خوابیدن را در محیط ساکت اندازه‌گیری می‌کند. این تست پس از پلی‌سومنوگرامی که در طول شب گرفته شده است، انجام می‌شود تا مشخص گردد که بیمار، از خواب کافی و با کیفیت مطلوب در طول شب بهره‌مند بوده است. MSLT شامل پنج

جدول ۱-۳۸ ارزیابی بیمار دچار خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز

یافته‌های به‌دست آمده از شرح حال و معاینهٔ فیزیکی	ارزیابی تشخیصی	تشخیص	درمان
مشکلاتی در بیدار شدن در هنگام صبح، خواب واجهشی در تعطیلات پایان هفته و سفرها که با بهبود حالت خواب‌آلودگی همراه است	ثبت روزانهٔ خواب	خواب ناکافی	آموزش خواب و اصلاحات رفتاری برای افزایش میزان خواب
چاقی، خُر و پُف کردن، هیپرتانسیون	پلی‌سومنوگرام	آپنهٔ انسدادی خواب (فصل ۳۱۹)	فشار مثبت و پیوستهٔ راه هوایی؛ عمل جراحی راه‌هوایی فوقانی (اوولوپالاتوفارنژوپلاستی)؛ ابزارهای دندانی؛ کاهش وزن
کاتاپلکسی، توهم پیش‌خواب، فلج خواب	پلی‌سومنوگرام و آزمون نهفتگی خواب متعدد	نارکولپسی	داروهای محرک (مانند مودافینیل، متیل‌فنیدیت)؛ داروهای ضد افسردگی سرکوب‌کنندهٔ خواب REM (مانند ونلافاکسین)؛ اکسی‌بات سدیم
پاهای بی‌قرار، حرکات لگد زدنی در حین خواب	ارزیابی از نظر بیماری‌های طبی مستعدکننده (مانند فقر آهن یا نارسایی کلیوی)	سندرم پاهای بی‌قرار با یا بدون حرکات دوره‌ای اندام	درمان بیماری مستعدکننده در صورت امکان؛ آگونیست‌های دوپامین (مانند پرامی‌پکسول، روپینی‌رول)
داروهای رخوت‌زا، محرومیت از مواد محرک، تروما به سر، التهاب سیستمیک، بیماری پارکینسون و سایر اختلالات اضمحلال عصبی، هیپوتیروئیدیسم، انسفالوپاتی	شرح حال و معاینهٔ کامل و از جمله معاینهٔ دقیق نورولوژیک	خواب‌آلودگی ناشی از یک دارو یا بیماری طبی	تغییر داروها، درمان بیماری زمینه‌ای، در نظر داشتن مصرف مواد محرک

فرصت ۲۰ دقیقه‌ای برای چُرت زدن در هر ۲ ساعت در طول روز است. به بیمار آموزش داده می‌شود که سعی کند به‌خواب برود، و هدف اصلی، عبارت است از تعیین میانگین مدت زمان نهفتگی قبل از فرو رفتن به خواب و وقوع خواب REM در طول این چُرت‌ها. اگر میانگین مدت زمان نهفتگی در بین این چُرت‌ها، کمتر از ۸ دقیقه باشد، مدرکی عینی دال بر خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز به‌دست آمده است، و وقوع خواب REM در حداقل دو چُرت MSLT، تشخیص نارکولپسی را تأیید می‌کند.

پزشکان از جهت ایمنی فرد و عموم جامعه، مسئولیت دارند تا مسائل مربوط به رانندگی را در بیماران دچار خواب‌آلودگی مدیریت کنند. ضوابط قانونی گزارش‌دهی، از ایالتی به ایالت دیگر متفاوت بوده، ولی حداقل ضوابط ایجاب می‌کنند که پزشکان اولاً به بیماران خواب‌آلود متذکر شوند که با خطر بیشتری برای ایجاد سانحهٔ رانندگی مواجه هستند و ثانیاً به چنین بیمارانی توصیه کنند که تا زمان برطرف نشدن این حالت خواب‌آلودگی به‌نحوی کارآمد، از راندن وسیلهٔ نقلیه بپرهیزند. این گفتگو به‌ویژه برای رانندگان حرفه‌ای مهم بوده، و باید در پروندهٔ پزشکی بیمار ثبت شود.

خواب ناکافی

خواب ناکافی، احتمالاً شایع‌ترین علت خواب‌آلودگی بیش از حد

در طول روز است. فرد بزرگسال عادی، به ۷/۵ تا ۸ ساعت خواب نیاز دارد، ولی فرد بزرگسال عادی در ایالات متحده، شب‌ها فقط حدود ۶/۷۵ ساعت می‌خوابد. فقط ۳۰ درصد جمعیت بزرگسال در ایالات متحده گزارش می‌دهند که همواره از خواب کافی بهره‌مند هستند. خواب ناکافی به‌ویژه در نزد کارکنان شیفتی، افرادی که به چند شغل مختلف اشتغال دارند، و افرادی که در گروه‌های اجتماعی- اقتصادی پایین‌تر جای دارند، شایع است. اکثر نوجوانان به حداقل ۹ ساعت خواب نیاز دارند، ولی بسیاری از آنان به‌دلیل تأخیر در مرحلهٔ شبانه‌روزی و یا فشارهای اجتماعی برای بیدار ماندن تا دیروقت و در عین حال آغاز مدرسه در ساعات اولیهٔ صبح، از خواب کافی بهره‌مند نیستند. مواجهه با نور در اواخر شب، تماشای تلویزیون، انجام بازی‌های ویدئویی، استفاده از رسانه‌های اجتماعی، ارسال پیام‌های نوشتاری، و استفاده از گوشی‌های هوشمند در اغلب موارد سبب به‌تأخیر افتادن زمان رفتن به بستر می‌شوند، هر چند که افراد باید در زمان ثابتی در اوایل صبح از خواب بیدار شده و به محل کار یا تحصیل خود بروند. همان‌طور که در تمامی اختلالات ایجادکنندهٔ حالت خواب‌آلودگی دیده می‌شود، افرادی که به‌طور مزمن از خواب کافی بهره‌مند نیستند، ممکن است احساس بی‌دقتی، تحریک‌پذیری، بی‌انگیزگی، و افسردگی کرده و با مشکلاتی در تحصیل، کار، و رانندگی مواجه باشند. میزان خواب بهینه برای هر فرد متفاوت بوده، و بهتر است از بیمار سؤال شود که اگر وی بتواند بدون محدودیت بخوابد، یا اگر به مکان بی‌سر و صدایی سفر کند، چقدر می‌خوابد. برخی بیماران ممکن است تصور کنند که کم بودن میزان خواب، طبیعی بوده یا به‌نفع آنان است، و ممکن است به نیاز زیستی خود برای خواب بیشتر واقف نباشند (به‌ویژه اگر مصرف قهوه یا سایر ترکیبات محرک، سبب پنهان ماندن حالت خواب‌آلودگی شده باشد). ثبت روزانهٔ زمان‌بندی خواب و سطح هشیاری در طول روز به‌مدت ۲ هفته، به‌لحاظ تشخیصی مفید بوده و بازخورد مفیدی را برای بیمار فراهم خواهد آورد. افزایش میزان خواب تا حد بهینه و به‌صورت منظم، می‌تواند حالت خواب‌آلودگی و سایر علایم را برطرف کند. افزایش دادن میزان خواب نیز همانند هر تغییر دیگری در سبک زندگی، مستلزم پایبندی و تنظیم است، ولی بهبود میزان هشیاری در طول روز، سبب خواهد شد که این تغییر، ارزشمند واقع شود.

سندرم‌های آپنهٔ خواب

اختلال عملکرد تنفسی در حین خواب، از علل شایع و جدی خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز و مختل شدن خواب شبانه است. حداقل ۲۴ درصد مردان میانسال و ۹ درصد زنان میانسال ایالات متحده، هر شب حداقل ۱۲ نوبت در طی خواب دچار کاهش یا قطع تنفس می‌شوند، و این تعداد در ۹ درصد مردان و ۴ درصد زنان، بیش از یک‌صد نوبت در هر شب است. این دوره‌ها ممکن است به‌دلیل انسداد راه هوایی (*آپنهٔ انسدادی خواب*)، فقدان تلاش تنفسی (*آپنهٔ مرکزی خواب*)، یا ترکیبی از این عوامل (*آپنهٔ مختلط خواب*) رخ دهند. عدم تشخیص و درمان صحیح این بیماری‌ها می‌توانند سبب مختل شدن هشیاری در طول روز، افزایش خطر سوانح رانندگی مرتبط با خواب، افسردگی، هیپرتانسیون، انفارکتوس میوکارد، دیابت، سکتهٔ مغزی، و افزایش میزان مرگ و میر شود. آپنهٔ خواب به‌ویژه در سالمندان و مردان دارای اضافه‌وزن شایع بوده، ولی برآورد می‌شود که در اکثر افراد مبتلا، بدون تشخیص باقی می‌ماند. این خود جای تأسف دارد زیرا چندین درمان اثربخش برای این اختلال وجود دارند. **در فصل ۳۱۹، مرور جامعی بر تشخیص و درمان بیماران دچار آپنهٔ خواب ارائه شده است.**

نارکولپسی (حملهٔ خواب)

وجه مشخصهٔ نارکولپسی، عبارت است از وجود مشکلاتی در امر بیدار ماندن، تنظیم نامطلوب خواب REM، و مختل شدن خواب شبانه. تمامی بیماران مبتلا به نارکولپسی، دچار حالت خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز هستند. این حالت خواب‌آلودگی، در اغلب موارد شدید است، ولی در برخی افراد نیز به‌شکل خفیف دیده می‌شود. برخلاف بیماران دچار خواب مختل (مانند بیماران دچار آپنهٔ خواب)، افراد مبتلا به نارکولپسی معمولاً در هنگام بیدار شدن احساس می‌کنند که استراحت کافی داشته‌اند، و سپس در سرتاسر بخش اعظم طول روز، احساس خستگی می‌کنند. به‌علاوه، آنان اغلب علایم مرتبط با مختل شدن ویژگی‌های خواب REM را تجربه می‌کنند. وجه مشخصهٔ خواب REM عبارت است از رؤیا دیدن و فلج عضلات، و افراد مبتلا به نارکولپسی ممکن است دچار موارد زیر باشند: (۱) ضعف عضلانی ناگهانی بدون از دست رفتن هشیاری، که معمولاً در اثر هیجان‌هایی شدید ایجاد می‌شود

(کاتاپلکسی؛ **ویدئوی ۱–۳۸**)؛ (۲) توهم رؤیا– مانند در هنگام شروع خواب (توهم پیش‌خواب) یا در هنگام بیدار شدن از خواب (توهم پس‌خواب)؛ و (۳) فلج عضلانی هنگام بیدار شدن از خواب (فلج خواب). در کاتاپلکسی شدید، فرد ممکن است در حال خندیدن به یک لطیفه بوده و به ناگهان به‌زمین بیافتد و تا ۱–۲ دقیقه، بدون حرکت ولی بیدار باقی بماند. در حملات خفیف‌تر، بیماران ممکن است دچار ضعف خفیف در ناحیهٔ صورت یا گردن باشند. نارکولپسی یکی از علل شایع‌تر خواب‌آلودگی مزمن بوده و حدود ۱ نفر از هر ۲۰۰۰ نفر را در ایالات متحده مبتلا می‌سازد. نارکولپسی معمولاً در بین سنین ۱۰ تا ۲۰ سالگی آغاز می‌شود؛ و هنگامی که این بیماری ایجاد شود، تا پایان زندگی باقی می‌ماند.

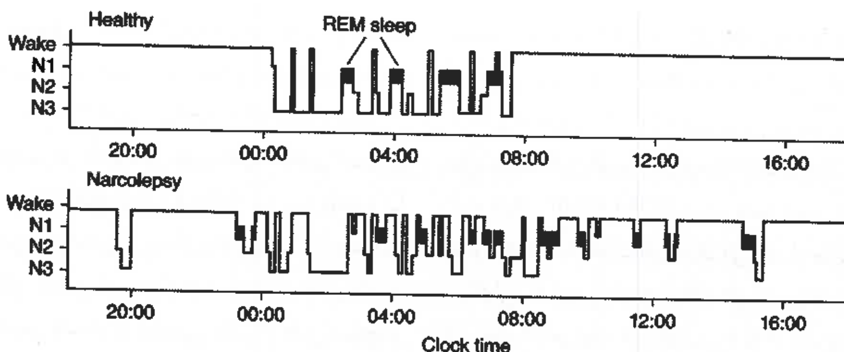
نارکولپسی به‌دلیل از بین رفتن آن دسته از نورون‌های هیپوتالاموس ایجاد می‌شود که نوروپپتیدهای اورِکسینی را تولید می‌کنند؛ این نوروپپتیدهای اورکسینی، با نام هیپوکرتین‌ها نیز خوانده می‌شوند. نخستین بار، پژوهش‌های انجام شده بر روی موش و سگ نشان داد که از بین رفتن پیام‌رسانی اورکسینی به‌دلیل جهش‌های خنثی در نوروپپتیدهای اورکسینی یا یکی از گیرنده‌های اورکسین، سبب ایجاد خواب‌آلودگی و کاتاپلکسی می‌شود که تقریباً با خواب‌آلودگی و کاتاپلکسی مشاهده شده در افراد دچار نارکولپسی یکسان است. اگرچه جهش‌های ژنتیک، به‌ندرت سبب ایجاد نارکولپسی در انسان می‌شوند، ولی دیری نپایید که پژوهشگران کشف کردند سطح اورکسین در مایع مغزی– نخاعی بیماران دچار نارکولپسی، بسیار پایین و یا غیر قابل اندازه‌گیری است، و مطالعات انجام شده بر روی اجساد نیز از بین رفتن تقریباً کامل نورون‌های تولیدکنندهٔ اورکسین را در هیپوتالاموس نشان دادند. اورکسین‌ها به‌طور طبیعی سبب ایجاد دوره‌هایی طولانی از بیداری و سرکوب شدن خواب REM می‌شوند، و لذا از بین رفتن پیام‌رسانی اورکسینی، به‌کرات سبب به‌خواب رفتن فرد در طول دورهٔ بیداری معمول می‌شود، به‌طوری که خواب REM و بخش‌هایی از خواب REM در هر زمانی از روز دیده می‌شوند **(شکل ۳–۳۸)**.

شواهد فراوانی وجود دارند که نشان می‌دهند نوعی فرآیند خود– ایمنی، سبب این از بین رفتن انتخابی نورون‌های تولیدکنندهٔ اورکسین می‌شود. برخی آنتی‌ژن‌های خاص لکوسیت انسان (HLAها) می‌توانند خطر ابتلا به اختلالات خود– ایمنی را افزایش دهند **(فصل ۳۷۳e)**، و نارکولپسی، قوی‌ترین ارتباط شناخته شده با HLA را دارد. HLA DQB1*06:02، در قریب به ۹۰ درصد از افراد مبتلا به نارکولپسی یافت می‌شود، درحالی‌که فقط در ۱۲ تا ۲۵ درصد از جمعیت عمومی وجود دارد. پژوهشگران امروزه این فرضیه را مطرح کرده‌اند که در افراد دارای DQB1*06:02، نوعی پاسخ ایمنی علیه آنفلوانزا، /استرپتوکوک، یا عفونت‌های دیگر می‌تواند از طریق فرآیند تقلید مولکولی، به نورون‌های تولیدکنندهٔ اورکسین نیز آسیب برساند. این سازوکار می‌تواند علت افزایش ۸ تا ۱۲ برابری موارد جدید نارکولپسی در آن دسته از کودکان اروپایی باشد که مارک خاصی از واکسن آنفلوانزای A نوع H1N1 (موسوم به پاندِمریکس) را دریافت کرده‌اند.

در مواردی نادر، نارکولپسی می‌تواند به‌همراه اختلالات نورولوژیک مانند آن دسته از تومورها یا سکته‌های مغزی رخ دهد که مستقیماً به نورون‌های تولیدکنندهٔ اورکسین موجود در هیپوتالاموس یا شاخه‌های آنها آسیب می‌رسانند.

تشخیص نارکولپسی، بیشتر با استناد بر شرح حالی از خواب‌آلودگی مزمن به‌علاوهٔ کاتاپلکسی یا علایم دیگر تشخیص داده می‌شود. بسیاری از اختلالات، می‌توانند سبب ایجاد حس ضعف شوند، ولی در مورد کاتاپلکسی واقعی، بیماران ضعف عملکردی قطعی (مانند بریده‌بریده شدن تکلم، انداختن استکان، پرت شدن به‌داخل صندلی) را توصیف خواهند کرد که دارای عوامل برانگیزانندهٔ هیجانی ثابتی (مانند خوشحالی از ته دل در هنگام خندیدن به یک لطیفهٔ باحال، شگفت‌زدگی همراه با شادی ناشی از دیدار غیر منتظره با یک دوست، یا خشم شدید) است. کاتاپلکسی در قریب به نیمی از کل بیماران دچار نارکولپسی رخ داده و به‌لحاظ تشخیصی بسیار مفید است، زیرا تقریباً در هیچ اختلال دیگری رخ نمی‌دهد. در نقطهٔ مقابل، فلج خواب و توهم پیش‌خواب گاه و بی‌گاه در قریب به ۲۰ درصد جمعیت عمومی رخ می‌دهد، و این علایم، به‌اندازهٔ کاتاپلکسی دارای جنبهٔ تشخیصی اختصاصی نیستند.

در هنگام شک به نارکولپسی، این تشخیص باید با استفاده از پلی‌سومنوگرام و متعاقب آن MSLT، به تأیید قطعی برسد. پلی‌سومنوگرام، به رد سایر علل احتمالی خواب‌آلودگی مانند آپنهٔ خواب کمک می‌کند، و MSLT نیز مدرکی عینی و ضروری دال بر خواب‌آلودگی همراه با برهم‌خوردن تنظیم خواب REM را فراهم می‌آورد. در طول پنج چُرت MSLT، اکثر بیماران دچار



شکل ۳-۳۸ داده‌های پلی‌سومنوگرافیک ثبت شده از یک فرد سالم و یک بیمار مبتلا به نارکولپسی. فرد مبتلا به نارکولپسی، به‌سرعت در هنگام شب وارد خواب REM (خواب با حرکت سریع چشم) شده و خواب وی به‌میزان متوسطی قطعه‌قطعه است. در طول روز، فرد سالم از ساعت ۸ صبح تا نیمه‌شب بیدار باقی می‌ماند، ولی بیمار مبتلا به نارکولپسی، مکرراً به‌طور ناخواسته به‌خواب می‌رود، و در طول روز به‌دفعات بسیار، چُرت می‌زند که این چُرت‌ها با خواب REM نیز همراه هستند.

نارکولپسی به‌طور میانگین ظرف مدت کمتر از ۸ دقیقه به‌خواب فرو خواهند رفت، و در حداقل دو مورد از این پنج چُرت، دوره‌هایی از خواب REM را تجربه خواهند کرد. نشانهٔ دیگر غیر طبیعی بودن تنظیم خواب REM، عبارت است از ظهور خواب REM ظرف مدت ۱۵ دقیقه از شروع خواب در هنگام شب، که البته به‌ندرت در افراد سالمی دیده می‌شود که در زمان عادتی خود به بستر می‌روند. مصرف ترکیبات محرک باید ۱ هفته قبل از MSLT قطع شده، و مصرف داروهای ضد افسردگی نیز باید ۳ هفته پیش از MSLT قطع شود، زیرا این داروها می‌توانند بر نتیجهٔ MSLT تأثیر گذارند. به‌علاوه، باید بیماران را تشویق کرد تا در هفتهٔ قبل از انجام این آزمون، هر شب خواب کافی داشته باشند تا هرگونه تأثیر خواب ناکافی، از میان برود.

درمان نارکولپسی

درمان نارکولپسی، علامتی است. اکثر بیماران مبتلا به نارکولپسی، احساس می‌کنند که پس از خواب، هشیارتر هستند، و باید آنان را تشویق کرد تا هر شب، خواب کافی داشته باشند و بعد از ظهرها نیز یک چُرت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه‌ای بزنند. این چُرت ممکن است برای برخی بیماران دچار نارکولپسی خفیف، کافی باشد، ولی اکثر بیماران، به درمان با داروهای ایجادکنندهٔ حالت بیداری نیز نیاز دارند. بدین منظور، در اغلب موارد از مودافینیل استفاده می‌شود، زیرا عوارض جانبی کمتری در مقایسه با آمفتامین‌ها داشته و نیمه‌عمر آن نسبتاً طولانی است؛ برای اکثر بیماران، ۲۰۰-۴۰۰mg هر روز صبح، بسیار اثربخش است. متیل‌فنیدیت (۱۰-۲۰mg دو بار در روز) یا دکستروآمفتامین (۱۰-۲۰mg دو بار در روز) اغلب اثربخش هستند، ولی عوارض جانبی مقلد سمپاتیک، اضطراب، و احتمال بالقوهٔ سوء استفاده، از نگرانی‌های مربوط به این داروها به شمار می‌روند. این داروها به‌شکل آهسته- رهش در دسترس هستند که موجب می‌شود طول مدت اثر آنها افزایش یابد و دوزبندی آنها نیز آسان‌تر باشد. اُکسی‌بات سدیم (گاما- هیدروکسی‌بوتیرات) هر شب دو بار تجویز شده و برای بهبود سطح هشیاری بسیار مفید است، ولی می‌تواند سبب ایجاد سردرگمی، تهوع، و رخوت‌زایی بیش از حد شود.

آن دسته از داروهای ضد افسردگی که تون نورآدرنرژیک یا سروتونرژیک را افزایش می‌دهند، معمولاً سبب بهبود چشمگیر کاتاپلکسی می‌شوند، زیرا این داروها، خواب REM و کاتاپلکسی را به‌شدت سرکوب می‌کنند. ونلافاکسین (۳۷/۵-۱۵۰mg هر روز صبح) و فلوکستین (۱۰-۴۰mg هر روز صبح) در اغلب موارد بسیار اثربخش هستند. داروهای ضدافسردگی

سه‌حلقه‌ای، مانند پروتریپ‌تیلین (روزانه ۱۰-۴۰mg) یا کلومی‌پرامین (روزانه ۲۵-۵۰mg) از سرکوب‌گرهای قدرتمند کاتاپلکسی به‌شمار می‌روند، ولی اثرات آنتی‌کولینرژیک آنها و از جمله خشکی دهان و رخوت‌زایی، سبب شده‌اند که پزشکان تمایل کمتری به تجویز آنها داشته باشند. اُکسی‌بات سدیم که در هنگام رفتن به بستر و ۳-۴ ساعت بعد از آن تجویز می‌شود نیز برای کاهش کاتاپلکسی بسیار مفید است.

ارزیابی بی‌خوابی

بی‌خوابی، عبارت است از شکایت خواب نامطلوب، و معمولاً به‌صورت وجود مشکلاتی در آغاز خواب یا باقی ماندن در حالت خواب تظاهر می‌کند. افراد مبتلا به بی‌خوابی، از خواب خود ناراضی بوده و احساس می‌کنند که بی‌خوابی سبب مختل شدن عملکردهای‌شان در محل کار، محل تحصیل، و موقعیت‌های اجتماعی می‌شود. افراد مبتلا، اغلب خستگی، کاهش سطح خُلق، تحریک‌پذیری، کسالت، و اختلال شناخت را تجربه می‌کنند.

بی‌خوابی مزمن، که به‌مدت بیش از ۳ ماه به‌طول می‌انجامد، در قریب به ۱۰ درصد بزرگسالان رخ داده و در زنان، بزرگسالان مسن‌تر، افراد دارای وضعیت اجتماعی- اقتصادی پایین‌تر، و نیز افراد مبتلا به اختلال طبی، اختلال روان‌پزشکی، و اختلال سوء مصرف مواد شایع‌تر است. بی‌خوابی حاد یا کوتاه‌مدت، بیش از ۳۰ درصد بزرگسالان را مبتلا ساخته و اغلب توسط رویدادهای پُراسترس زندگی مانند بیماری شدید یا از دست دادن عزیزان، تغییر شغل، مصرف داروها، و سوء مصرف مواد ایجاد می‌شود. اگر این بی‌خوابی حاد، سبب برانگیختن رفتارهای بدسازگارانه مانند افزایش مواجهه با نور در هنگام شب، نگاه کردن مکرر به ساعت، یا تلاش برای خوابیدن بیشتر از طریق چُرت‌زدن شود، می‌تواند به بی‌خوابی مزمن منجر گردد.

اکثر موارد بی‌خوابی، در دوران بزرگسالی آغاز می‌شود، ولی بسیاری از بیماران ممکن است دارای استعداد زمینه‌ای به آن بوده و گزارش دهند که پیش از بی‌خوابی، خواب‌شان به‌سهولت مختل می‌شده است، که این امر نشان می‌دهد خواب آنان سبک‌تر از معمول است. نتایج مطالعات بالینی و مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که بی‌خوابی با فعال‌شدن آن دسته از مناطق مغزی در حین خواب همراه است که در حالت طبیعی، فقط در حین بیداری فعال هستند. از پلی‌سومنوگرام به‌ندرت برای ارزیابی بی‌خوابی استفاده می‌شود، زیرا به‌طور معمول، گزارش ذهنی بیمار مبنی بر طولانی بودن مدت زمان تأخیر تا هنگام به‌خواب‌رفتن و موارد متعدد بیدار شدن را تأیید کرده، ولی معمولاً اطلاعات جدید اندکی را به دانسته‌های قبلی می‌افزاید. بسیاری از بیماران مبتلا به بی‌خوابی، دارای افزایش فعالیت سریع (بتا) در نوار مغزی (EEG) حین خواب هستند؛ این فعالیت سریع، در حالت طبیعی فقط در حین بیداری وجود دارد، که خود می‌تواند توجیه کند که چرا برخی بیماران، گزارش می‌دهند که احساس می‌کنند بخش عمده‌ای از شب را بیدار بوده‌اند. از MSLT نیز به‌ندرت در ارزیابی بی‌خوابی استفاده می‌شود، زیرا اکثر بیماران مبتلا به بی‌خوابی به‌رغم آنکه احساس می‌کنند انرژی اندکی دارند، به‌سهولت در طول روز به‌خواب نمی‌روند، و در MSLT نیز میانگین مدت زمان تأخیر تا هنگام به‌خواب‌رفتن، در آنها معمولاً بیشتر از حالت طبیعی است.

عوامل پرشماری می‌توانند سبب بی‌خوابی شده، و گرفتن شرح حال دقیق، ضروری است، تا پزشک بتواند درمان‌هایی که هدف‌شان درمان عوامل زمینه‌ای است را انتخاب کند. این ارزیابی باید بر شناسایی عوامل مستعدساز، برانگیزاننده، و تشدیدکننده متمرکز باشد.

عوامل روانی- فیزیولوژیک بسیاری از بیماران دچار بی‌خوابی، دارای انتظارات منفی و بیدار شدن‌های شرطی هستند که با خواب آنان تداخل می‌کند. این افراد ممکن است در طول روز نگران بی‌خوابی خود بوده و اگر پیش‌بینی کنند که خواب شبانهٔ نامطلوبی خواهند داشت، ممکن است دچار افزایش اضطراب با نزدیک شدن به زمان رفتن به بستر شوند. آنان در حین تلاش برای به‌خواب رفتن، ممکن است مکرراً به ساعت نگاه کنند، که فقط سبب افزایش اضطراب و احساس ناکامی در آنان خواهد شد. آنان ممکن است دریابند که خوابیدن در محیط جدید، آسان‌تر از خوابیدن در اتاق‌خواب خود است، زیرا فاقد تداعی‌های منفی خواهد بود.

ناکافی بودن بهداشت خواب بیماران دچار بی‌خوابی گاهی به رفتارهای زیان‌باری مبادرت می‌ورزند که در بی‌خوابی آنان نقش دارد. از این رفتارها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

چُرت‌زدن در طول روز که سبب کاهش سائق خواب در هنگام شب می‌شود؛ برنامهٔ نامنظم خواب- بیداری که سبب مختل شدن ریتم‌های شبانه‌روزی آنان می‌شود؛ مصرف مواد برانگیزانندهٔ بیداری (مانند کافئین، توتون) با فاصلهٔ اندکی از زمان رفتن به بستر؛ مبادرت به فعالیت‌های پُراسترس یا هشیارکننده در فاصلهٔ اندکی از زمان رفتن به بستر (مانند مشاجره با همسر، ارسال پیام‌های متنی یا نامه‌های الکترونیک در حین دراز کشیدن در بستر، خوابیدن درحالی‌که گوشی همراه یا تبلت در کنار بستر قرار دارد)؛ و استفادهٔ متداول از اتاق‌خواب برای فعالیت‌هایی به‌غیر از خواب یا رابطهٔ جنسی (مانند تماشای تلویزیون، انجام کار)، به‌طوری‌که اتاق‌خواب با احساساتی پُراسترس یا بیدارکننده مرتبط می‌شود.

بیماری‌های روان‌پزشکی حدود ۸۰ درصد بیماران دچار اختلالات روان‌پزشکی، دارای شکایاتی از خواب بوده، و حدود نیمی از کل موارد بی‌خوابی مزمن، در ارتباط با نوعی اختلال روان‌پزشکی رخ می‌دهد. افسردگی به‌طور کلاسیک با بیدار شدن در ساعات اولیهٔ صبح همراه است، ولی می‌تواند با آغاز خواب و تداوم خواب نیز تداخل کند. شیدایی و نیمه‌شیدایی می‌توانند سبب مختل شدن خواب شده و اغلب با کاهش چشمگیر کل میزان خواب همراه هستند. اختلالات اضطرابی می‌توانند سبب ایجاد افکار پُرسرعت و نشخوار فکری شوند که سبب مختل شدن خواب شده و چنانچه ذهن بیمار در اواسط شب فعال شود، می‌توانند بسیار دردسرساز شوند. حملات پانیک (وحشت‌زدگی) ممکن است در حین خواب رخ داده و باید از سایر پاراسومنیاها افتراق داده شوند. بی‌خوابی در اسکیزوفرنی و سایر روان‌پریشی‌ها شایع بوده و اغلب سبب قطعه‌قطعه‌شدن خواب، کاهش میزان خواب NREM عمیق، و گاهی معکوس شدن الگوی خواب روز- شب می‌شود.

داروها و مواد مخدر انواع گوناگونی از داروهای روان‌گردان می‌توانند سبب مختل شدن خواب شوند. کافئین، که نیمه‌عمری معادل ۹-۶ ساعت دارد، می‌تواند بسته به مقدار مصرف، تغییرات مربوط به متابولیسم، و حساسیت فرد نسبت به کافئین، خواب را به‌مدت ۸ تا ۱۴ ساعت مختل سازد. بی‌خوابی ممکن است در اثر مصرف داروهای نسخه‌شدنی در فاصلهٔ زمانی اندکی قبل از رفتن به بستر نیز ایجاد شود (مانند تئوفیلین، ترکیبات تحریک‌کننده، داروهای ضد افسردگی، گلوکوکورتیکوئیدها). در نقطهٔ مقابل، محرومیت از داروهای رخوت‌زا مانند الکل، نارکوتیک‌ها، یا بنزودیازپین‌ها می‌توانند سبب ایجاد بی‌خوابی شود. الکل چنانچه بلافاصله قبل از رفتن به بستر مصرف شود، می‌تواند سبب کاهش مدت زمان تأخیر تا هنگام به‌خواب‌رفتن شده، ولی در اغلب موارد پس از گذشت ۳-۲ ساعت و از بین رفتن تأثیر آن، سبب ایجاد بی‌خوابی واجهشی می‌شود. همین مشکل در زمینهٔ تداوم خواب می‌تواند در اثر مصرف بنزودیازپین‌های کوتاه‌اثر مانند آلپرازولام رخ دهد.

بیماری‌های طبی تعداد پرشماری از بیماری‌های طبی می‌توانند سبب مختل شدن خواب شوند. درد ناشی از اختلالات روماتولوژیک یا نوعی نوروپاتی دردناک، خواب را در اغلب موارد مختل می‌سازد. برخی بیماران ممکن است به‌دلیل بیماری‌های ریوی مانند آسم، بیماری انسدادی مزمن ریوی، فیبروز کیستیک، نارسایی احتقانی قلب، یا بیماری محدودکنندهٔ ریوی، خواب مطلوبی نداشته باشند، و برخی از این اختلالات نیز در هنگام شب که بیمار در بستر قرار می‌گیرد، به‌دلیل تغییرات شبانه‌روزی ایجاد شده در مقاومت راه‌های هوایی و تغییرات ایجاد شده در وضعیت قرارگیری بدن (که می‌توانند تنگی‌نفس شبانهٔ حمله‌ای ایجاد کنند) بدتر می‌شوند. بسیاری از زنان، به‌دنبال تغییرات هورمونی یائسگی، خواب نامطلوبی را تجربه می‌کنند. ریفلاکس معده به مری نیز از علل شایعی که خوابیدن را دشوار می‌سازد.

اختلالات نورولوژیک دمانس **(فصل ۳۵)** در اغلب موارد با خواب نامطلوب همراه است که احتمالاً ناشی از عوامل گوناگونی است، از جمله چُرت زدن در طول روز، تغییر ریتم‌های شبانه‌روزی، و احتمالاً ضعیف شدن برون‌داد سازوکارهای ایجادکنندهٔ خواب در مغز. در حقیقت، بی‌خوابی و سرگردانی در طول شب، از شایع‌ترین علل انتقال بیماران مبتلا به دمانس به آسایشگاه‌ها است، زیرا این دو، بار سنگین‌تری را بر دوش افرادی تحمیل می‌کنند که مراقبت از چنین بیمارانی را برعهده دارند. در نقطهٔ مقابل، در مردان مسنی که به‌لحاظ شناختی سالم هستند، قطعه‌قطعه شدن خواب و پایین بودن کیفیت خواب، متعاقباً سبب کاهش عملکرد شناختی خواهند شد. بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون، ممکن است به‌دلیل ریژیدیته، دمانس، و

عواملی دیگر، خواب مطلوبی نداشته باشند. بی‌خوابی خانوادگی کشنده، نوعی بیماری اضمحلال عصبی بسیار نادر است که در اثر جهش‌هایی در ژن پروتئین پریون ایجاد می‌شود، و اگرچه بی‌خوابی از علایم زودهنگام شایع است، ولی اکثر بیماران با نشانه‌های نورولوژیک مشهود دیگری مانند دمانس، میوکلونوس، دیس‌آرتری، یا اختلال عملکرد خودمختار مراجعه می‌کنند.

درمان بی‌خوابی

درمان بی‌خوابی سبب بهبود کیفیت زندگی شده و می‌تواند سلامت بلندمدت را به‌ارمغان آورد. با بهبود خواب، بیماران اغلب خستگی کمتری را در طول روز، بهبود شناخت، و انرژی بیشتری را گزارش می‌دهند. درمان بی‌خوابی می‌تواند بیماری هم‌زمان مربوطه را نیز بهبود بخشد. برای مثال، درمان بی‌خوابی در زمان تشخیص افسردگی اساسی، اغلب سبب بهتر شدن پاسخ به داروهای ضد افسردگی شده و خطر عود را کاهش می‌دهد. کم‌خوابی می‌تواند سبب افزایش میزان درک درد شود، لذا در درمان دردهای حاد و مزمن نیز باید رویکرد مشابهی را اتخاذ کرد.

طرح درمانی باید تمامی عوامل دخیل شایع را هدف قرار دهد: برقراری سطح مطلوبی از بهداشت خواب، درمان اختلالات طبی، استفاده از درمان‌های رفتاری برای اضطراب و شرطی‌شدن منفی، و استفاده از دارودرمانی و/ یا روان‌درمانی برای اختلالات روان‌پزشکی. درمان‌های رفتاری باید درمان خط اول بوده، و سپس در صورت لزوم، به‌صورت هوشمندانه از داروهای خواب‌آور استفاده شود.

درمان بیماری طبی و روان‌پزشکی

اگر شرح حال بیمار حکایت از آن داشته باشد که نوعی بیماری طبی یا روان‌پزشکی در ایجاد بی‌خوابی نقش دارد، باید بدان پرداخته شود، مانند درمان درد، بهبود تنفس، و تغییر داروها یا تنظیم زمان مصرف آنها.

ارتقای سطح بهداشت خواب

توجه لازم باید به ارتقای سطح بهداشت خواب و پرهیز از رفتارهای مضر و برانگیزانندهٔ بیداری قبل از زمان رفتن به بستر. بیماران باید زمان منظمی را برای رفتن به بستر و بیدار شدن تنظیم کنند (حتی در تعطیلات پایان هفته) تا بتوانند ریتم‌های شبانه‌روزی و الگوهای خواب خود را هم‌زمان سازند. مدت زمان تخصیص یافته برای خواب، نباید بیشتر از کل مدت زمان خوابیدن آنها در عمل باشد. در ۳۰ دقیقهٔ قبل از زمان رفتن به بستر، بیماران باید روالی آرامش‌بخش و «کاهنده» را درپیش‌گیرند که می‌تواند شامل استحمام با آب گرم، گوش دادن به موسیقی، مراقبه، یا سایر تکنیک‌های آرمیدگی باشد. ورود رایانه، تلویزیون، رادیو، گوشی همراه هوشمند، بازی‌های ویدئویی، و تبلت باید به اتاق‌خواب ممنوع باشد. هنگامی که بیماران به بستر می‌روند، باید تلاش کنند از فکر کردن دربارهٔ هر موضوع پُراسترس یا برانگیزانندهٔ بیداری مانند مشکلات‌شان در روابط با دیگران یا محل کار بپرهیزند. اگر آنان نتوانند ظرف مدت ۲۰ دقیقه به‌خواب بروند، اغلب بهتر است از بستر خارج شده و در نور بسیار کم، مطالعه کرده یا به موسیقی آرامش‌بخش گوش دهند تا حواس‌شان از هرگونه اضطراب پَرت شود، ولی باید از تماس با نور مصنوعی و از جمله نور تلویزیون، گوشی همراه، یا رایانه پرهیز شود، زیرا خودِ نور، سبب سرکوب ترشح ملاتونین شده و برانگیزانندهٔ بیداری است.

در **جدول ۲-۳۸**، برخی از جنبه‌های مهم بهداشت مطلوب خواب جهت بهبود بی‌خوابی ارائه شده است.

رفتاردرمانی شناختی (CBT)

در رفتاردرمانی شناختی (CBT)، از ترکیب شیوه‌های مذکور به‌علاوهٔ شیوه‌های دیگری برای بهبود بی‌خوابی استفاده می‌شود. درمانگر آموزش‌دیده می‌تواند از تکنیک‌های روان‌شناسی شناختی برای کاهش نگرانی بیش از حد دربارهٔ خواب و نیز برای اصلاح باورهای نادرست دربارهٔ بی‌خوابی و پیامدهای آن در طول روز استفاده کند. درمانگر می‌تواند تکنیک‌های آرمیدگی (مانند مراقبه یا آرمیدگی پیشروندهٔ عضلات) را نیز به بیمار آموزش دهد تا به کاهش برانگیختگی خودمختار، افکار مزاحم، و اضطراب کمک کند.

جدول ۲-۳۸ شیوه‌هایی برای ارتقای سطح بهداشت خواب در بیماران دچار بی‌خوابی

رفتارهای مفید	رفتارهایی که باید از آنها پرهیز کرد
استفاده از بستر فقط برای خواب و رابطهٔ جنسی • اگر نمی‌توانید ظرف مدت ۲۰ دقیقه به‌خواب بروید، از بستر خارج شده و در نور بسیار کم، مطالعه کرده یا به فعالیت‌های آرامش‌بخش دیگری بپردازید و سپس به بستر خود بازگردید	از رفتارهایی که با فیزیولوژی خواب تداخل می‌کنند، بپرهیزید و از جمله: • چُرت‌زدن، به‌ویژه پس از ساعت ۳ بعد از ظهر • تلاش برای خوابیدن خیلی زود • مصرف کافئین پس از ناهار
کیفیت خواب را در اولویت قرار دهید • هر روز در زمان ثابتی به بستر بروید و بیدار شوید • از وجود محیط آرامش‌بخش اطمینان حاصل کنید (تختخواب راحت، اتاق‌خواب ساکت و تاریک)	در طول ۲ تا ۳ ساعت قبل از زمان رفتن به بستر، از اقدامات زیر بپرهیزید: • مصرف غذای فراوان • مصرف دخانیات یا الکل • ورزش سنگین
روال ثابتی را در هنگام رفتن به بستر در پیش‌گیرید. برای مثال: • با ۲۰ تا ۳۰ دقیقه آرمیدگی (مانند موسیقی ملایم، مراقبه، یوگا، مطالعهٔ مطالب خوشایند)، خود را برای خوابیدن آماده کنید • با آب گرم استحمام کنید	در هنگام تلاش برای به‌خواب‌رفتن، از اقدامات زیر بپرهیزید: • حل مشکلات • فکر کردن دربارهٔ مسائل زندگی • مرور وقایع روزی که پشت‌سر گذاشته‌اید

تجویز دارو برای درمان بی‌خوابی

اگر پس از درمان این عوامل دخیل، بی‌خوابی بازهم ادامه یابد، در اغلب موارد از درمان دارویی به‌صورت شبانه یا متناوب استفاده می‌شود. انواع گوناگونی از داروهای رخوت‌زا می‌توانند سبب بهبود خواب شوند.

آنتی‌هیستامین‌ها، مانند دیفن‌هیدرامین، ترکیب فعال اصلی در اکثر داروهای خواب‌آور بدون نیاز به نسخه هستند. اگر این داروها به‌صورت متناوب مصرف شوند، ممکن است مفید باشند، ولی در اغلب موارد به‌سرعت تحمل ایجاد کرده و می‌توانند سبب ایجاد عوارض جانبی آنتی‌کولینرژیک مانند خشکی دهان و یبوست شوند، که مصرف آنها را به‌ویژه در سالمندان محدود می‌سازد.

آگونیست‌های گیرندهٔ بنزودیازپین (BzRAها) یک دستهٔ دارویی اثربخش برای درمان بی‌خوابی هستند که به خوبی نیز تحمل می‌شوند. BzRAها به گیرندهٔ $GABA_A$ متصل شده و سبب تشدید پاسخ پس‌سیناپسی نسبت به GABA می‌شوند. گیرنده‌های $GABA_A$ در سرتاسر مغز یافت شده، و BzRAها می‌توانند کل فعالیت نورولوژیک را کاهش داده و فعالیت مسیرهای اختصاصی گاباترژیک ایجادکنندهٔ خواب را افزایش دهند. از BzRAهای کلاسیک می‌توان به لورازپام، تریازولام، و کلونازپام اشاره کرد، درحالی‌که ترکیبات جدیدتر مانند زولپیدم و زالپلون دارای تمایل انتخابی بیشتری نسبت به زیرواحد a_1 از گیرندهٔ $GABA_A$ هستند.

BzRAهای اختصاصی اغلب براساس طول مدت اثر دلخواه انتخاب می‌شوند. شایع‌ترین ترکیبات تجویز شده در این خانواده عبارت‌اند از: زالپلون (۵-۲۰mg)، با نیمه‌عمر ۲-۱ ساعت؛ زولپیدم (۵-۱۰mg) و تریازولام (۰/۱۲۵-۰/۲۵mg)، با نیمه‌عمرهای ۴-۲ ساعت؛ اِسزوپیکلون (1-3mg) با نیمه‌عمر ۸-۵ ساعت؛ و تِمازپام (۱۵-۳۰mg)، با نیمه‌عمر ۲۰-۸ ساعت. به‌طور کلی، اگر دوز دارو پایین نگه‌داشته شده و غلظت سرمی آن نیز در طول ساعات بیداری در حداقل ممکن باشد (که این امر از طریق مصرف کوتاه‌اثرترین ترکیب اثربخش تحقق می‌یابد)، عوارض جانبی نیز در حداقل

ممکن خواهند بود. برای بی‌خوابی مزمن، مصرف متناوب توصیه می‌شود، مگر آنکه پیامدهای بی‌خوابی درمان‌نشده، جدی‌تر از نگرانی‌های مربوط به مصرف مزمن این داروها باشند.

داروهای ضد افسردگی هتروسیکلیک (ترازودون، آمی‌تریپ‌تیلین، و دوکسپین) به‌دلیل هزینهٔ کمتر و فقدان احتمال سوء مصرف، شایع‌ترین جایگزین تجویز شده برای BzRAها به‌شمار می‌روند. ترازودون (۲۵-۱۰۰mg) به‌طور شایع‌تر از داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای مصرف می‌شود، زیرا نیمه‌عمر آن به مراتب کوتاه‌تر بوده (۵-۹ ساعت) و دارای فعالیت آنتی‌کولینرژیک کمتری است.

داروهای تجویز شده برای بی‌خوابی، امروزه از شایع‌ترین داروهای تجویز شده هستند، ولی باید آنها را با احتیاط مصرف کرد. تمامی ترکیبات رخوت‌زا، سبب افزایش سردرگمی و خطر سقوط‌های منجر به آسیب در سالمندان می‌شوند، و لذا در صورت لزوم، باید این داروها را با کمترین دوز اثربخش مصرف کرد. رخوت صبحگاهی می‌تواند رانندگی و قضاوت را مختل کند، و در هنگام انتخاب دارو، باید طول مدت آن را مد نظر قرار داد. بنزودیازپین‌ها با خطر سوء مصرف و اعتیاد همراه هستند (به‌ویژه در بیمارانی با سابقهٔ سوء مصرف ترکیبات رخوت‌زا یا الکل). برخی داروهای خواب‌آور نیز همانند الکل می‌توانند سبب تشدید آپنهٔ خواب شوند. داروهای رخوت‌زا می‌توانند سبب ایجاد رفتارهای پیچیده‌ای نیز در خواب شوند، مانند خواب‌گردی و خوردن در حین خواب، هرچند که احتمال بروز این رفتارها در مصرف دوزهای بالاتر افزایش می‌یابد.

سندرم پاهای بی‌قرار

بیماران مبتلا به سندرم پاهای بی‌قرار (RLS)، تمایلی شدید و مقاومت‌ناپذیر را برای حرکت دادن پاهای‌شان گزارش می‌دهند. بسیاری از بیماران، دردی عمقی یا خزیدنی و مرموز را در ران یا ساق پای خود گزارش می‌دهند، و بیماران مبتلا به RLS شدیدتر، ممکن است در اندام فوقانی خود نیز احساس ناراحتی کنند. در اکثر بیماران مبتلا به RLS، این دیس‌استزی‌ها و بی‌قراری، در هنگام عصر و نیمهٔ نخست شب شدیدتر هستند. علایم بیماری با عدم فعالیت ظاهر شده و می‌توانند آرام نشستن در داخل هواپیما یا در هنگام تماشای فیلم سینمایی را به تجربه‌ای ناخوشایند تبدیل سازند. این حس‌ها به‌طور موقت و به‌دنبال انجام حرکت، کشش، یا ماساژ، بهبود می‌یابند. این ناراحتی شبانه معمولاً خواب را مختل کرده و بیماران ممکن است به‌همین دلیل، خواب‌آلودگی در طول روز را گزارش دهند. RLS بسیار شایع است، و ۵ تا ۱۰ درصد بزرگسالان را مبتلا ساخته و در زنان و بزرگسالان مسن‌تر، شایع‌تر است.

علل گوناگونی می‌توانند سبب ایجاد RLS شوند. فقر آهن شایع‌ترین علت قابل‌درمان بوده، و اگر سطح فریتین کمتر از ۵۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر باشد، جایگزینی آهن را باید مد نظر قرار داد. RLS ممکن است در اثر اورمی و نوروپاتی‌های محیطی نیز رخ دهد، و بارداری، مصرف کافئین، الکل، داروهای ضد افسردگی، لیتیم، نورولپتیک‌ها، و آنتی‌هیستامین‌ها ممکن است سبب تشدید آن شوند. عوامل ژنتیکی نیز در ایجاد RLS نقش داشته، و پلی‌مورفیسم‌هایی در ژن‌های گوناگون (*BTBD9*، *MEIS1*، *MAP2K5/LBXCOR* و *PTPRD*) با این بیماری مرتبط دانسته شده‌اند، هرچند که تاکنون مشخص نشده است که از طریق چه سازوکاری سبب ایجاد RLS می‌شوند. حدود یک‌سوم بیماران (به‌ویژه بیمارانی که بیماری آنها در سنین پایین آغاز شده است) دارای چندین عضو خانوادهٔ مبتلا هستند.

در صورت وجود علت زمینه‌ای، درمان RLS، از طریق درمان علت زمینه‌ای مانند فقر آهن صورت می‌گیرد. در غیراین‌صورت، درمان، علامتی بوده و آگونیست‌های دوپامین به طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرند. آگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی $D_{2/3}$ مانند پرامی‌پکسول (۰/۲۵-۰/۵mg هر روز ساعت ۷ بعد از ظهر) یا روپینیرول (۰/۵-۴mg هر روز ساعت ۷ بعد از ظهر) ترکیبات خط اول به‌شمار می‌روند. تشدید، عبارت است از بدتر شدن RLS، به‌نحوی که علایم در ساعات زودتری در طول روز آغاز شده و می‌توانند به سایر نواحی بدن گسترش یابند، و می‌تواند در قریب به ۲۵ درصد بیمارانی که آگونیست‌های دوپامینی مصرف می‌کنند، رخ دهد. از دیگر عوارض جانبی احتمالی آگونیست‌های دوپامینی می‌توان به تهوع، رخوت صبحگاهی، و افزایش رفتارهای پاداشی مانند قمار و فعالیت جنسی اشاره کرد. ترکیبات افیونی، بنزودیازپین‌ها، پره‌گابالین، و گاباپنتین نیز می‌توانند در درمان مؤثر باشند. اکثر

بیماران دچار پاهای بی‌قرار، اختلال حرکت اندام دوره‌ای را نیز تجربه می‌کنند، هرچند که عکس این قضیه صادق نیست.

اختلال حرکت اندام دوره‌ای

اختلال حرکت اندام دوره‌ای (PLMD) شامل تکان‌های ریتمیک اندام‌های تحتانی است که سبب مختل شدن خواب می‌شوند. این حرکات، شبیه به رفلکس خم‌شدن سه‌گانه همراه با باز شدن انگشت شست پا و خم شدن کف پا به سمت پشت به‌مدت ۰/۵ تا ۵ ثانیه هستند، که هر ۲۰ تا ۴۰ ثانیه یک‌بار در طول خواب NREM و در قالب دوره‌هایی که از چند دقیقه تا چند ساعت به‌طول می‌انجامند، تکرار می‌شوند. تشخیص PLMD با استفاده از پلی‌سومنوگرام مطرح می‌شود که شامل ثبت داده‌ها از عضلهٔ درشت‌نئی قدامی و گاهی عضلات دیگر است. EEG نشان می‌دهد که حرکات PLMD معمولاً سبب می‌شوند که فرد به‌مدت کوتاهی از خواب بیدار شود، و همین امر خواب را مختل کرده و می‌تواند به ایجاد بی‌خوابی و خواب‌آلودگی در طول روز منجر شود. PLMD می‌تواند در اثر همان علل ایجاد کنندهٔ RLS ایجاد شود (گفتار قبلی را ببینید)، و فراوانی حرکات اندام تحتانی نیز با مصرف همان داروهای تجویز شده برای RLS (و از جمله آگونیست‌های دوپامین)، بهبود می‌یابد. پژوهشگران در مطالعات ژنتیکی اخیر خود، پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با RLS/PLMD را شناسایی کرده‌اند، و این امر نشان می‌دهد که این دو بیماری ممکن است پاتوفیزیولوژی مشترکی داشته باشند.

پاراسومنیاها (بدخوابی‌ها)

پاراسومنیاها، تجارب یا رفتارهای غیر طبیعی هستند که از خواب نشأت گرفته یا در حین خواب رخ می‌دهند. انواع گوناگونی از پاراسومنیاها می‌توانند در حین خواب NREM رخ دهند، از بیدار شدن‌های کوتاه‌مدت همراه با سردرگمی گرفته تا خواب‌گردی و وحشت شبانه. شکایتی که بیمار با آن مراجعه می‌کند، معمولاً به خودِ رفتار مورد نظر مرتبط است، ولی پاراسومنیاها می‌توانند خواب را به‌طور پیوسته مختل کرده و یا سبب ایجاد اختلالاتی خفیف در هشیاری در طول روز شوند. دو پاراسومنیای اصلی در خواب REM رخ می‌دهند: اختلال رفتار خواب REM (RBD)، و کابوس شبانه.

خواب‌گردی (حرکت در خواب- سومنامبولیسم)

بیماران مبتلا به این اختلال، فعالیت‌های حرکتی خودکاری را انجام می‌دهند که از ساده تا پیچیده متغیر هستند. افراد ممکن است با حداقل میزان آگاهی، راه‌بروند، در جای مناسب ادرار کنند، غذا بخورند، از منزل خارج شوند، یا رانندگی کنند. بیداری کامل ممکن است دشوار بوده، و گهگاه افراد ممکن است تلاش دیگران برای بیدار کردن آنها را با سرآسیمگی یا پرخاشگری پاسخ دهند. خواب‌گردی از خواب NREM مرحلهٔ N3 و معمولاً در چند ساعت نخست شب نشأت می‌گیرد، و در EEG نیز معمولاً فعالیت قشری آهستهٔ خواب NREM دیده می‌شود (حتی هنگامی که بیمار درحال حرکت‌کردن است). خواب‌گردی، در کودکان و نوجوانان شایع‌تر است، یعنی در همان دورانی که این مراحل خواب، بیشترین غلبه را دارند. حدود ۱۵٪ کودکان، گهگاه دچار خواب‌گردی هستند، که در قریب به ۱٪ آنان تا بزرگسالی ادامه می‌یابد. دوره‌های این اختلال معمولاً منفرد بوده، ولی ممکن است در ۶-۱٪ بیماران، به حالت راجعه درآیند. علت ایجاد این اختلال ناشناخته بوده، هرچند که در قریب به یک‌سوم از موارد، دارای اساس خانوادگی است. خواب‌گردی در اثر عوامل زیر تشدید می‌شود: خواب ناکافی (که متعاقباً سبب افزایش خواب NREM عمیق می‌شود)؛ مصرف الکل؛ و استرس. درصورت وجود این سه عامل، باید به رفع آنها پرداخت. نتایج مطالعات کوچک نشان داده‌اند که داروهای ضد افسردگی و بنزودیازپین‌ها تاحدی اثربخش هستند؛ خواب‌واره و تکنیک‌های آرمیدگی نیز می‌توانند در این راستا مفید واقع شوند. بیماران و اعضای خانوادهٔ آنان باید میزان ایمنی را منزل بهبود بخشند (مثلاً با تعویض درب‌های شیشه‌ای، برداشتن میزهای کوتاه جهت پیشگیری از زمین خوردن) تا بدین ترتیب، احتمال بروز آسیب در صورت وقوع خواب‌گردی به حداقل ممکن برسد.

وحشت خواب این اختلال عمدتاً در کودکان کم‌سن و سال و در حین چند ساعت نخست خواب NREM مرحلهٔ N3 رخ می‌دهد. کودک مبتلا اغلب در حین خواب می‌نشیند و جیغ‌می‌کشد و برانگیختگی خودمختار را به‌صورت تعریق، تاکی‌کاردی، اتساع مردمک‌ها، و هیپرونتیلاسیون بروز می‌دهد. بیدار کردن فرد مبتلا از خواب ممکن است دشوار باشد، و وی پس از بیدار شدن در هنگام صبح، به‌ندرت حملهٔ مربوطه را به خاطر می‌آورد. درمان معمولاً شامل اطمینان‌بخشی به والدین

است، بدین مفهوم که این بیماری خود- محدودشونده و خوش‌خیم است، و همانند خواب‌گردی، ممکن است با خوابیدن به میزان کافی، بهبود یابد.

دندان‌قروچه در خواب دندان‌قروچه، عبارت است از ساییدن غیر ارادی و قدرتمند دندان‌ها به‌یکدیگر در حین خواب که ۱۰ تا ۲۰ درصد افراد جمعیت را مبتلا می‌سازد. بیمار مبتلا، معمولاً از وجود این مشکل بی‌اطلاع است. سن معمول آغاز بیماری، ۱۷ تا ۲۰ سالگی است، و بهبود خودبخود معمولاً تا سن ۴۰ سالگی رخ می‌دهد. به‌نظر می‌رسد توزیع جنسیتی آن نیز یکسان باشد. در بسیاری از موارد، تشخیص در هنگام معاینهٔ دندان‌پزشکی مطرح می‌شود، آسیب وارده اندک است، و هیچ درمانی لازم ندارد. در موارد شدیدتر، درمان با استفاده از محافظ دندانی ضروری است تا از آسیب به دندان‌ها پیشگیری شود. در مواردی که دندان‌قروچه تظاهری از استرس روانی باشد، تعدیل استرس یا در برخی موارد، بازخورد زیستی می‌تواند مفید واقع شود. گزارش‌هایی نامعتبر از تأثیر مفید بنزودیازپین‌ها نیز در این زمینه منتشر شده‌اند.

بی‌اختیاری ادرار شبانه شب‌ادراری نیز همانند خواب‌گردی و وحشت شبانه، نوعی پاراسومنیای دیگر است که در حین خواب و در افراد جوان رخ می‌دهد. پیش از سن ۵ یا ۶ سالگی، بی‌اختیاری ادرار شبانه را باید از ویژگی‌های طبیعی رشد و نمو قلمداد کرد. این وضعیت معمولاً خودبخود تا هنگام بلوغ بهبود می‌یابد، دارای میزان شیوع ۱ تا ۳ درصد در اواخر دورهٔ نوجوانی بوده، و در دوران بزرگسالی به‌ندرت دیده می‌شود. درمان شامل تمرینات آموزش مثانه و رفتاردرمانی است. دارودرمانی علامتی معمولاً در بزرگسالان با استفاده از دسموپرسین (۰/۲ میلی‌گرم هر شب هنگام خواب)، کلرید اکسی‌بوتینین (۵ میلی‌گرم هر شب هنگام خواب)، یا ایمی‌پرامین (۲۵-۱۰ میلی‌گرم هر شب هنگام خواب) انجام می‌شود. علل مهم بی‌اختیاری ادرار شبانه در بیمارانی که پیش از ابتلا، به‌مدت ۱۲- ۶ ماه دارای اختیار ادرار بوده‌اند، عبارت‌اند از ناهنجاری‌ها یا عفونت‌های مجاری ادراری، ضایعات دُم‌اسب در نخاع، اختلالات هیجانی، صرع، آپنهٔ خواب، و برخی داروهای خاص.

اختلال رفتار خواب REM (RBD) RBD **(ویدئوی ۲-۳۸)** بدین دلیل از سایر پاراسومنیاها متمایز است که در حین خواب REM رخ می‌دهد. بیمار یا همسر وی معمولاً رفتار سرآسیمه یا پرخاشگرانه را در حین خواب گزارش می‌دهد، و بیمار پس از بیدار شدن، اغلب می‌تواند رؤیایی را گزارش دهد که با حرکات مربوطه همراه بوده‌اند. در حین خواب REM طبیعی، تقریباً تمامی عضلات اسکلتی فلج هستند، ولی در بیماران دچار RBD، در پلی‌سومنوگرام اغلب حرکات اندام در حین خواب REM دیده می‌شوند، که چند ثانیه تا چند دقیقه به‌طول می‌انجامند. این حرکات ممکن است بسیار چشمگیر بوده، و آسیب‌دیدن بیمار یا همسر وی شایع است.

RBD عمدتاً مردان مسن‌تر را مبتلا می‌سازد، و اکثر آنان یا دچار نوعی اختلال اضمحلال عصبی هستند و یا به آن مبتلا می‌شوند. در مطالعات طولی انجام شده بر روی RBD، نیمی از بیماران ظرف مدت ۱۲ سال، دچار نوعی سینوکلئینوپاتی مانند بیماری پارکینسون **(فصل ۴۴۹)**، یا دمانس همراه با اجسام لویی **(فصل ۴۴۸)**، یا گاهی آتروفی چند- دستگاهی **(فصل ۴۵٤)** شده‌اند، و بیش از ۸۰ درصد بیماران نیز ظرف مدت ۲۰ سال دچار نوعی سینوکلئینوپاتی شده بودند. RBD می‌تواند در بیماران تحت درمان با داروهای ضد افسردگی رخ دهد، و در برخی بیماران، چنین داروهایی ممکن است این شاخص زودهنگام از اضمحلال عصبی را آشکار سازند. سینوکلئینوپاتی‌ها احتمالاً سبب از بین رفتن نورون‌ها در آن دسته از نواحی ساقهٔ مغزی می‌شوند که آتونی عضلانی را در حین خواب REM تنظیم می‌کنند، و از بین رفتن این نورون‌ها اجازه می‌دهد تا حرکات بدن بتوانند در حین خواب REM، خود را نشان دهند. RBD در قریب به ۳۰ درصد بیماران مبتلا به نارکولپسی نیز رخ می‌دهد، ولی علت زمینه‌ای آن احتمالاً متفاوت است، زیرا به‌نظر می‌رسد که این بیماران با هیچ‌گونه افزایش خطر ابتلا به اختلال اضمحلال عصبی مواجه نباشند.

بسیاری از بیماران مبتلا به RBD، با مصرف کلونازپام (۰/۵ تا ۲ میلی‌گرم هر شب هنگام خواب) بهبود پایدار را تجربه می‌کنند. ملاتونین با دوز حداکثر ۹ میلی‌گرم هر شب نیز می‌تواند از بروز حملات پیشگیری کند.

اختلالات ریتم شبانه‌روزی خواب

گروهی از بیمارانی که با بی‌خوابی یا پُرخوابی مراجعه می‌کنند، ممکن است دچار اختلالی در *زمان‌بندی* خواب (و نه *تولید* خواب) باشند. اختلالات زمان‌بندی خواب ممکن است عضوی

(یعنی ناشی از نوعی ناهنجاری در ضربان‌ساز[های] شبانه‌روزی) و یا محیطی/ رفتاری (یعنی ناشی از مختل شدن هم‌زمان‌کننده‌های محیطی) باشند. هدف درمان‌های اثربخش نیز قرار دادن ریتم شبانه‌روزی تمایل به خواب در مرحلهٔ مناسب است.

اختلال تأخیر در مرحلهٔ خواب- بیداری وجوه مشخصهٔ اختلال تأخیر در مرحلهٔ خواب- بیداری (DSWPD) عبارت‌اند از: (۱) زمان‌های گزارش‌شدهٔ شروع خواب و بیداری، همواره دیرتر از زمان دلخواه هستند؛ (۲) زمان‌های به‌خواب رفتن، عملاً هر روز در ساعات تقریباً یکسانی هستند؛ و (۳) اگر پلی‌سومنوگرافی در زمان خواب تأخیری عادتی انجام شود، نتیجهٔ آن اصولاً طبیعی خواهد بود (البته به‌استثنای تأخیر در زمان شروع خواب). بیماران دچار DSWPD، تأخیری غیر طبیعی را در مرحلهٔ شبانه‌روزی درون‌زاد نشان خواهند داد، که می‌توان آن را با اندازه‌گیری زمان آغاز ترشح ریتم شبانه‌روزی درون‌زاد ملاتونین غدهٔ صنوبری در خون یا بزاق در محیطی با نور اندک، نشان داد، زیرا نور سبب سرکوب ترشح ملاتونین می‌شود. آغاز ترشح ملاتونین در نور اندک (DLMO) در بیماران مبتلا به DSWPD، معمولاً در ساعات دیرتری در مقایسه با افراد طبیعی رخ می‌دهد که حوالی ۸ تا ۹ شب است (یعنی ۱ تا ۲ ساعت پیش از ساعت عادتی رفتن به بستر). بیماران مبتلا، معمولاً بزرگسالان جوان هستند. از علل تأخیر در مرحلهٔ شبانه‌روزی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: (۱) طولانی بودن غیر طبیعی و ژنتیکی دورهٔ ذاتی ضربان‌ساز شبانه‌روزی درون‌زاد؛ (۲) کمتر بودن قابلیت این ضربان‌ساز برای جلو انداختن مرحله؛ (۳) کمتر بودن سرعت بازسازی سائق خواب هومئوستاتیک در حین بیداری؛ یا (۴) نامنظم بودن برنامهٔ خواب- بیداری از قبل، که وجه مشخصهٔ آن عبارت است از تعداد پرشمار شب‌هایی که بیمار تصمیم می‌گیرد ضمن مواجهه با نور مصنوعی تا زمان‌هایی طولانی پس از نیمه‌شب (و به‌دلایل شخصی، اجتماعی، تحصیلی، یا شغلی)، بیدار باقی بماند. در اکثر موارد، افتراق گذاردن بین این عوامل دشوار است، زیرا بیمارانی که مرحلهٔ شبانه‌روزی آنان به‌دلایل رفتاری یا به‌دلایل زیست‌شناختی، دچار تأخیر است، ممکن است تأخیری مشابه در مرحلهٔ شبانه‌روزی را در DLMO نیز نشان دهند، و لذا هر دو گروه، برای به‌خواب رفتن در ساعت دلخواه خود، با مشکلاتی مواجه هستند. DSWPD، به‌خودی‌خود حالت دایمی پیدا می‌کند و می‌تواند تا سال‌ها ادامه یابد و ممکن است به تلاش برای بازگرداندن مجدد ساعات طبیعی رفتن به بستر، پاسخ ندهد. روش‌های درمانی که عبارت‌اند از نوردرمانی با استفاده از نور غنی شده از رنگ آبی در طول ساعات صبح و/یا تجویز ملاتونین در ساعات عصر، در این بیماران نویدبخش بوده‌اند، هرچند که میزان عود در آنها بالا است. بیماران مبتلا به این نوع اختلال ریتم شبانه‌روزی خواب را می‌توان از بیماران مبتلا به بی‌خوابی در هنگام آغاز خواب افتراق داد، زیرا در بیماران دچار DSWPD، ترشح ملاتونین در نور اندک، دیر آغاز می‌شود.

اختلال تعجیل در مرحلهٔ خواب- بیداری اختلال تعجیل در مرحلهٔ خواب- بیداری (ASWPD)، برعکس DSWPD است. این سندرم بیشتر در افراد مسن‌تر رخ داده، که ۱۵ درصد آنان گزارش می‌دهند که نمی‌توانند تا بعد از ساعت ۵ بامداد بخوابند، و دو برابر این تعداد نیز شکایت می‌کنند که حداقل چند نوبت در هر هفته، بسیار زود از خواب بیدار می‌شوند. بیماران مبتلا به ASWPD، در ساعات عصر و شب خواب‌آلود هستند (حتی در موقعیت‌های اجتماعی). زمان‌بندی خواب- بیداری در بیماران دچار ASWPD، می‌تواند زندگی اجتماعی طبیعی را مختل سازد. بیماران مبتلا به این اختلال ریتم شبانه‌روزی خواب را می‌توان از افرادی که به‌دلیل بی‌خوابی، زود از خواب بیدار می‌شوند، افتراق داد، زیرا در بیماران دچار ASWPD، ترشح ملاتونین در نور اندک، زود آغاز می‌شود.

علاوه بر ASWPD ناشی از افزایش سن، نوعی حالت خانوادگی با شروع زودرس از این بیماری نیز گزارش شده است. در دو خانواده که ASWPD در آنها با الگوی اتوزومی غالب به‌ارث می‌رسید، این سندرم به دلیل جهش‌های بدمعنی در یکی از مؤلفه‌های ساعت شبانه‌روزی (یعنی در کنش‌گاه متصل‌شونده به کازئین کیناز از *PER2* در یک خانواده، و در کازئین کیناز I دلتا در خانوادهٔ دیگر) که دورهٔ شبانه‌روزی را تغییر داده است، ایجاد شده بود. نوردرمانی با نور روشن و/ یا نور غنی شده با رنگ آبی در طول ساعات عصر و شب که با هدف تنظیم مجدد ضربان‌ساز شبانه‌روزی تا ساعتی دیرتر انجام می‌گیرد، ممکن است برای بیماران مبتلا به ASWPD مفید باشد.

اختلال ریتم خواب- بیداری غیر ۲۴ساعته اختلال

ریتم خواب- بیداری غیر ۲۴ ساعته (N24SWRD) در دو حالت می‌تواند ایجاد شود: هنگامی که درون‌داد هم‌زمان‌ساز اصلی (یعنی چرخهٔ روشنایی- تاریکی) از محیط به ضربان‌ساز شبانه‌روزی، مختل شود (مانند آنچه در بسیاری از افراد نابینا رخ می‌دهد که هیچ درکی از نور ندارند)؛ یا هنگامی که ضربان‌ساز شبانه‌روزی با حداکثر توان تعجیل خود نیز نتواند نوعی سازگاری را برای تفاوت موجود بین روز ژئوفیزیکی ۲۴ ساعته و دورهٔ ذاتی ضربان‌ساز شبانه‌روزی فرد بیمار، ایجاد کند. برخی بیماران دارای قوهٔ بینایی، خود تصمیم می‌گیرند که با نور مصنوعی مواجه شوند، که همین امر به‌ندرت موجب می‌شود که ضربان‌ساز شبانه‌روزی به‌صورت سهوی، در یک برنامهٔ بیش از ۲۴ساعته قرار گیرد. بیماران مبتلا به N24SWRD با مشکلاتی در زمینهٔ حفظ یک رابطهٔ مرحله‌ای ثابت بین برون‌ده ضربان‌ساز و روز ۲۴ساعته مواجه هستند. چنین بیمارانی معمولاً با الگویی از تأخیرهای متوالی و فزاینده در تمایل به‌خواب مراجعه می‌کنند که به‌صورتی پیشرونده، با زمان محلی تطبیق می‌یابند و این تطبیق را از دست می‌دهند. هنگامی که ریتم‌های شبانه‌روزی درون‌زاد بیماران مبتلا به N24SWRD، تطبیق با زمان محلی را از دست می‌دهند، بی‌خوابی در هنگام شب به‌طور همزمان با خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز وجود دارد. در نقطهٔ مقابل، هنگامی که ریتم‌های شبانه‌روزی درون‌زاد، با زمان محلی تطبیق می‌یابند، علایم فروکش می‌کنند. فاصلهٔ بین مراحل علامت‌دار در N24SWRD ممکن است بسته به دورهٔ ریتم زمینه‌ای تطبیق‌نیافته و روز ۲۴ساعته، از چند هفته تا چندین ماه به‌طول انجامد. تجویز ملاتونین با دوز پایین (۰/۵ میلی‌گرم در هنگام شب)، می‌تواند سبب بهبود خواب و در برخی موارد، سبب هم‌زمان شدن ضربان‌ساز شبانه‌روزی شود.

اختلال کار شیفتی بیش از ۷ میلیون کارگر در ایالات متحده، به‌طور منظم در هنگام شب کار می‌کنند (خواه با برنامهٔ ثابت و خواه با برنامهٔ چرخشی). تعداد بسیار بیشتری از این رقم نیز در حدفاصل ساعت‌های ۴ صبح تا ۷ صبح، آمادهٔ رفتن به محل کار یا تحصیل می‌شوند، و لذا ناچار هستند در زمانی از روز آمادهٔ رفتن و سپس تحصیل یا کار کردن شوند که باید خواب می‌بودند. به‌علاوه، هر هفته، میلیون‌ها دانش‌پژوه و کارگر «روزکار» ترجیح می‌دهند شب‌هنگام بیدار بمانند یا صبح بسیار زود از خواب بیدار شوند تا کار کنند یا مطالعه کنند تا بتوانند به ضرب‌العجل‌های شغلی یا تحصیلی خود برسند، مسافت‌هایی طولانی را رانندگی کنند، در رویدادهای ورزشی رقابت کنند، یا در فعالیت‌های تفریحی شرکت نمایند. چنین برنامه‌هایی می‌توانند هم سبب کمبود خواب و هم سبب بدراستا شدن ریتم‌های شبانه‌روزی با چرخهٔ خواب- بیداری شوند.

سیستم زمان‌بندی شبانه‌روزی، معمولاً نمی‌تواند به‌نحوی موفقیت‌آمیز، با برنامه‌های وارونه شده در اثر کار در طول شب، و یا با تعجیل مرحلهٔ مورد نیاز برای آغاز کار در ساعات اولیهٔ صبح (۴ تا ۷ صبح) سازگاری حاصل کند. این امر سبب می‌شود که اولاً نوعی بدراستایی میان برنامهٔ کار- استراحت مطلوب و برون‌ده ضربان‌ساز ایجاد شده و ثانیاً در اکثر افراد، خواب در طول روز نیز مختل شود. از علل این امر می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: ساعات کاری بیش از حد (در طول روز یا در طول هفته)، ناکافی بودن مدت زمان استراحت بین روزهای متوالی کار یا تحصیل، و سفر طولانی که مستلزم عبور از یک یا چند نصف‌النهار باشد. کمبود خواب، افزایش مدت زمان بیدار بودن پیش از کار، و بدراستایی مرحلهٔ شبانه‌روزی سبب کاهش هشیاری و سطح عملکرد، افزایش زمان واکنش، و افزایش خطر بروز خطاهای عملکردی و در نتیجه افزایش مخاطرات ایمنی در نزد شب‌کاران و سایر افرادی می‌شوند که از خواب کافی محروم هستند. اختلال خواب، خطر بروز حادثهٔ شغلی کشنده را تقریباً دو برابر می‌کند. میزان سرطان پستان، کولورکتال، و پروستات و نیز میزان اختلالات قلبی، گوارشی، و تولید مثلی در کارکنانی که به‌مدت‌های طولانی در شیفت شب کار می‌کنند، بالاتر است. سازمان بهداشت جهانی، کار در شیفت شب را به فهرست سرطان‌زاهای محتمل خود اضافه کرده است.

آغاز خواب، در نواحی موضعی مغز شروع شده و سپس به‌تدریج و با افزایش آستانه‌های حسی و از بین رفتن هشیاری، سرتاسر مغز را فرا می‌گیرد. فرد خواب‌آلودی که برای بیدار ماندن مبارزه می‌کند، ممکن است بکوشد وظایف حرکتی آشنا و متداول خود را در حالت گذار بین بیداری و خواب مرحلهٔ N1 همچنان انجام دهد، ولی در عین حال نمی‌تواند درون‌دادهای حسی واصله از محیط را به‌میزان کافی پردازش کند. رانندگان وسایل نقلیهٔ موتوری که به نشانه‌های هشدار دهندهٔ خواب‌آلودگی بی‌اعتنایی می‌کنند، برای ایجاد سوانح مرتبط با خواب بسیار مستعد هستند، زیرا فرآیندهای خواب می‌توانند مزاحمت‌هایی را به‌صورت غیر ارادی و پس از بیدار شدن مغز،

ایجاد کرده و سبب بروز پیامدهایی فاجعه‌آمیز شوند. این بی‌توجهی‌های مرتبط به خواب، معمولاً فقط چند ثانیه به‌طول می‌انجامند، ولی گاهی نیز تا مدت زمان‌هایی طولانی‌تر ادامه می‌یابند. در ساعات اولیهٔ صبح و ساعات پایانی عصر و شب، خطر تصادفات بزرگراهی مرتبط با خواب که با مرگ راننده همراه هستند، به‌میزان چشمگیری افزایش می‌یابد، که با اوج‌های دوگانهٔ ریتم روزانهٔ تمایل به خواب مطابقت دارد.

پزشکان مقیم در بیمارستان، گروه دیگری از کارکنان را تشکیل می‌دهند که در معرض خطر بروز سوانح و سایر پیامدهای نامطلوب کم‌خوابی و بدراستایی ریتم شبانه‌روزی قرار دارند. قرار دادن پزشکان مقیم به‌طور مکرر در شیفت‌هایی با حداقل ۲۴ ساعت کار مداوم، اولاً سبب مختل شدن علمکرد روانی- حرکتی تا حدی می‌شود که مشابه با مسمومیت با الکل است، ثانیاً سبب دو برابر شدن خطر اختلال در توجه در پزشکان مقیم و شب‌کار در واحد مراقبت‌های ویژه می‌شود، و ثالثاً سبب افزایش چشمگیر خطر ارتکاب خطاهای پزشکی جدی در واحدهای مراقبت ویژه و از جمله افزایش پنج‌برابری خطر اشتباهات تشخیصی جدی می‌شود. حدود ۲۰ درصد پزشکان مقیم بیمارستان، گزارش می‌دهند که مرتکب نوعی خطای ناشی از خستگی شده‌اند که سبب آسیب دیدن بیمار شده است، و ۵ درصد آنان نیز اعتراف می‌کنند که مرتکب نوعی خطای ناشی از خستگی شده‌اند که سبب مرگ بیمار شده است. به‌علاوه، کار کردن به‌مدت بیش از ۲۴ ساعت مداوم، سبب افزایش خطر آسیب‌های پوستی شده و خطر تصادفات رانندگی در مسیر رسیدن به منزل را بیش از دو برابر افزایش می‌دهد. به‌همین دلایل، مؤسسهٔ طب در سال ۲۰۰۸ چنین نتیجه‌گیری کرده است که قرار دادن پزشکان مقیم در برنامه‌های کاری بیش از ۱۶ ساعت مداوم و بدون خواب، هم برای پزشکان مقیم و هم برای بیماران آنان مخاطره‌آمیز است.

بین ۵ تا ۱۵ درصد از افرادی که طبق برنامه باید در هنگام شب یا ساعات اولیهٔ صبح کار کنند، با مشکلاتی بیش از حد متوسط برای بیدار ماندن در طول کار شبانه و خوابیدن در طول روز مواجه هستند؛ برای این افراد، تشخیص اختلال کار شیفتی (SWD) مزمن و شدید مطرح می‌شود. بیماران مبتلا به این اختلال، دچار خواب‌آلودگی بیش از حد در حین کار در هنگام شب یا صبح زود بوده، و به‌هنگام خواب روزانه نیز دچار بی‌خوابی هستند که پزشک آن را به‌لحاظ بالینی چشمگیر قلمداد می‌کند؛ این بیماری با افزایش خطر سوانح مرتبط با خواب و نیز با برخی از بیماری‌های مرتبط با کار در شیفت شب همراه است. بیماران دچار SWD مزمن و شدید، در محل کار به‌شدت خواب‌آلود هستند. در حقیقت، مدت‌زمان نهفتگی خواب آنان در حین کار شبانه، به‌طور میانگین فقط ۲ دقیقه است، که مشابه با میانگین مدت‌زمان نهفتگی خواب حین روز در بیماران دچار نارکولپسی یا آپنهٔ خواب شدید است.

درمان اختلال کار شیفتی

شب‌کاران به‌طور رایج از کافئین برای ایجاد حالت بیداری استفاده می‌کنند. مع‌هذا، کافئین نمی‌توانند تا مدت زمانی نامحدود، مانع از خوابیدن فرد شود، و مصرف‌کنندگان آن را نیز در برابر لغزش‌های عملکردی مصون نگه‌نمی‌دارد. تغییر وضعیت بدن، نرمش، و فراهم آوردن فرصت چُرت‌زدن به‌شیوه‌ای راهبُردی، می‌تواند گاهی به‌طور موقت، خطر لغزش‌های عملکردی ناشی از خستگی را کاهش دهد. مواجهه با نور سفید روشن یا نور غنی از رنگ آبی در زمان‌های مناسب، می‌تواند مستقیماً سبب افزایش هشیاری شده و سازش سریع‌تر با کار در شیفت شب را تسهیل سازد.

مودافینیل (۲۰۰ میلی‌گرم) یا آرمودافینیل (۱۵۰ میلی‌گرم) که ۳۰ تا ۶۰ دقیقه قبل از آغاز هر شیفت شبانه مصرف شود، درمانی اثربخش برای خواب‌آلودگی بیش از حد در حین کار شبانه در بیماران مبتلا به SWD قلمداد می‌شود. اگرچه درمان با مودافینیل یا آرمودافینیل سبب بهبود چشمگیر عملکرد شده و تمایل به‌خوابیدن و خطر اختلال در توجه در حین کار شبانه را کاهش می‌دهد، ولی بیماران مبتلا همچنان بیش از حد خواب‌آلود هستند.

برنامه‌های مدیریت بر خطر خستگی برای کارکنان شیفت شب باید سبب ارتقای آموزش دربارهٔ خواب شده، سطح آگاهی از مخاطرات مرتبط با کم‌خوابی و کار شبانه را افزایش دهند، و اختلالات خواب شایع را غربالگری کنند. برنامه‌های کاری باید به‌نحوی طراحی شوند که چهار مورد زیر را به‌حداقل ممکن برسانند: (۱) مواجهه با کار شبانه؛ (۲) دفعات چرخش شیفت؛ (۳)

تعداد شیفت‌های شب متوالی؛ و (۴) طول مدت شیفت‌های شبانه.

اختلال درنگ جِت هر ساله، بیش از ۶۰ میلیون نفر از یک منطقهٔ زمانی به منطقهٔ زمانی دیگری پرواز می‌کنند، که در اغلب موارد سبب ایجاد خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز، بی‌خوابی در هنگام شروع خواب، و بیدار شدن‌های مکرر از خواب، به‌ویژه در نیمهٔ دوم شب می‌شود. این سندرم گذرا بوده و بسته به تعداد مناطق زمانی طی شده، جهت پرواز، و سن مسافر و قابلیت وی برای جابجایی مراحل، معمولاً ۲ تا ۱۴ روز به‌طول می‌انجامد. طبق گزارش‌های موجود، مسافرانی که زمان بیشتری را در مقصد، در فضای باز می‌گذرانند، سریع‌تر از آنان که در اتاق‌های هتل باقی می‌مانند، سازگاری حاصل می‌کنند، که علت این امر احتمالاً مواجهه با نور روشن‌تر (در فضای آزاد) است. پرهیز از کم‌خوابی پیش از پرواز و چُرت‌زدن در ساعات بعدازظهر قبل از سفر شبانه، می‌توانند سبب کاهش مشکلات ناشی از بیداری طولانی‌مدت شوند. نتایج مطالعات آزمایشگاهی حکایت از آن دارند که مقادیر اندک ملاتونین می‌توانند سبب افزایش کارایی خواب شده، ولی فقط مشروط بر آنکه غلظت ملاتونین درون‌زاد، پایین باشد (یعنی در طول روز زیست‌شناختی).

علاوه بر درنگ جِت ناشی از سفر در طول مناطق زمانی، بسیاری از بیماران، الگویی رفتاری را گزارش می‌دهند که درنگ *جِت اجتماعی* نامیده می‌شود و در آن، زمان رفتن به بستر و زمان بیدار شدن در تعطیلات پایان هفته یا روزهای تعطیل، ۴ تا ۸ ساعت دیرتر از روزهای وسط هفته هستند. این نوع جابجایی مکرر زمان‌بندی چرخهٔ خواب- بیداری، در نوجوانان و بزرگسالان جوان شایع بوده و با بی‌خوابی در هنگام شروع خواب، پایین‌تربودن عملکرد تحصیلی، افزایش خطر بروز علایم افسردگی، و خواب‌آلودگی بیش‌ازحد در طول روز همراه است.

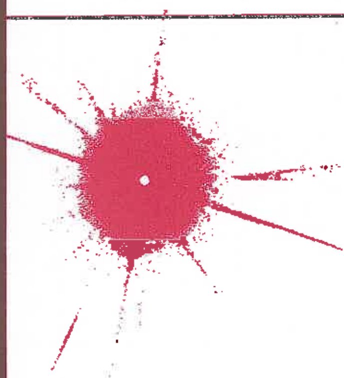
پیامدهای طبی ریتم شبانه‌روزی

تغییرات شبانه‌روزی چشمگیر در میزان بروز انفارکتوس حاد میوکارد، مرگ قلبی ناگهانی، و سکتهٔ مغزی گزارش شده‌اند که علل اصلی مرگ در ایالات متحده به‌شمار می‌روند. قابلیت تجمع پلاکتی در ساعات اولیهٔ صبح افزایش می‌یابد، که با اوج میزان بروز این رویدادهای قلبی- عروقی همزمان است. اختلال مکرر در ریتم شبانه‌روزی همراه با کمبود مزمن خواب، مانند آنچه در کار در شیفت شب رخ می‌دهد، با افزایش غلظت پلاسمایی گلوکز پس از صرف غذا همراه است که از ناکافی بودن میزان ترشح انسولین از لوزالمعده ناشی می‌شود. کارکنان شیفت شب، که سطح گلوکز ناشتا در آنها بالا است، با افزایش خطر پیشرفت به‌سمت دیابت مواجه هستند. فشار خون افراد شب‌کار که دچار آپنهٔ خواب هستند، بالاتر از فشار خون افراد روزکار است. درک بهتر نقش احتمالی ریتم شبانه‌روزی در ناپایدارسازی حاد نوعی بیماری مزمن مانند بیماری آترواسکلروتیک، می‌تواند سبب افزایش درک ما از ماهیت پاتوفیزیولوژی آن شود.

نتایج اقدامات تشخیصی و درمانی نیز ممکن است تحت تأثیر ساعت گردآوری داده‌ها قرار گیرند. برای نمونه می‌توان به فشار خون، دمای بدن، تست سرکوب دگزامتازون، و سطح پلاسمایی کورتیزول اشاره کرد. طبق گزارش‌های موجود، زمان‌بندی تجویز داروهای شیمی‌درمانی، بر نتیجهٔ درمان تأثیر می‌گذارد. به‌علاوه، هم توکسیسیته و هم اثربخشی داروها می‌توانند بسته به ساعت روز، متفاوت باشند. برای مثال، میزان‌های مرگ و میر ناشی از تجویز ترکیبات سمی به حیوانات آزمایشگاهی در زمان‌های مختلف روز، بیش از پنج برابر متفاوت بوده است. ترکیبات بیهوشی به‌طور اخص نسبت به اثرات مربوط به ساعت تجویز، حساس هستند. سرانجام اینکه، پزشک باید آگاه باشد که در جوامع امروزهٔ شبانه‌روزی، تقاضای روزافزون ناشی از تدوین برنامه‌های شبانه‌روزی، می‌تواند مخاطراتی را برای سلامت همگانی ایجاد کند.

ویدئوی ۱-۳۸ حملهٔ بارز کاتاپلکسی شدید. بیمار در حال خندیدن به لطیفه است که به زمین می‌افتد و ناگهان تونوسیتهٔ عضلانی خود را از دست می‌دهد. داده‌های ثبت شده در الکترومیوگرام (چهار نمودار پایینی در سمت راست)، کاهش فعالیت عضلانی را در حین دورهٔ فلج نشان می‌دهند. داده‌های الکتروانسفالوگرام (دو نمودار بالایی) نیز بیدار بودن فرد را در سرتاسر دورهٔ حمله نشان می‌دهند.

ویدئوی ۲-۳۸ حرکات پرخاشگرانهٔ بارز در اختلال رفتار خواب با حرکت سریع چشم (REM).



بخش دوم

سرطان‌های دستگاه عصبی

۱۱۸ تومورهای اولیه و متاستاتیک دستگاه عصبی

Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen

تومورهای اولیهٔ مغز، هر ساله در قریب به ۵۲۰۰۰ نفر در ایالات متحده تشخیص داده می‌شوند. حداقل نیمی از این تومورها، بدخیم بوده و با مرگ و میر بالایی همراه هستند. تومورهای گلیالی، حدود ۳۰ درصد کل تومورهای اولیهٔ مغزی را تشکیل داده، که ۸۰ درصد آنها بدخیم هستند. مننژیوم‌ها ۳۵ درصد، شوانوم‌های دهلیزی ۱۰ درصد، و لنفوم‌های دستگاه عصبی مرکزی حدود ۲ درصد را تشکیل می‌دهند. تومورهای متاستاتیک مغزی، سه‌برابر شایع‌تر از مجموع کل تومورهای اولیهٔ مغز بوده و هر ساله در قریب به ۱۵۰۰۰۰ نفر تشخیص داده می‌شوند. متاستاز به لپتومننژ و فضای اپیدورال (فوق‌سخت‌شامه‌ای) نخاع، هر یک در قریب به ۳ تا ۵ درصد بیماران مبتلا به سرطان سیستمیک رخ داده و از علل مهم کم‌توانی‌های نورولوژیک نیز به‌شمار می‌روند.

برخورد با بیمار: تومورهای اولیه و متاستاتیک دستگاه عصبی

ویژگی‌های بالینی

تومورهای مغزی از هر نوع که باشند، می‌توانند با انواع گوناگونی از علایم و نشانه‌ها تظاهر کنند که در دو دسته جای می‌گیرند: عمومی و کانونی؛ بیماران در اغلب موارد، ترکیبی از هر دو نوع علایم و نشانه‌های عمومی و کانونی را بروز می‌دهند (جدول ۱-۱۱۸). علایم عمومی با غیر اختصاصی عبارت‌اند از سردرد (با یا بدون تهوع یا استفراغ)، مشکلات شناختی، تغییر شخصیت، و اختلال راه‌رفتن. علایم عمومی هنگامی تظاهر می‌کنند که تومور در حال بزرگ‌شدن و ادم احاطه‌کنندهٔ آن، سبب افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای شده یا مستقیماً بر گردش مایع مغزی-نخاعی (CSF) فشار آورده و سبب ایجاد هیدروسفالی می‌شود. سردرد کلاسیک ناشی از تومور مغزی، در هنگام صبح بیشتر بوده و در طول روز بهبود می‌یابد، ولی این الگوی اختصاصی، عملاً فقط در اقلیتی از بیماران مشاهده می‌شود. سردردها اغلب کل سر را دربرمی‌گیرند (هولوسفالیک)، ولی می‌توانند فقط در همان سمت تومور باشند. سردردها گهگاه، ویژگی‌های میگرن تیپیک همراه با درد ضربان‌دار یک‌طرفه و اسکوتوم بینایی را دارند. تغییرات شخصیتی می‌توانند شامل بی‌تفاوتی و انزوا از موقعیت‌های اجتماعی بوده که علایم افسردگی را تقلید می‌کنند. یافته‌های کانونی یا دارای غلبه در یک سمت، عبارت‌اند از همی‌پارزی، آفازی، یا اختلال در میدان بینایی. علایمی که در یک سمت غلبه دارند، معمولاً تحت‌حاد و پیشرونده هستند. بیماران مبتلا، اغلب متوجه اختلال در میدان بینایی نمی‌شوند؛ وجود آن ممکن است فقط پس از آنکه آسیبی مانند سانحهٔ رانندگی در میدان بینایی معیوب ایجاد شود،

جدول ۱-۱۱۸ علایم و نشانه‌ها در هنگام مراجعهٔ بیمار مبتلا به تومور مغزی

	گلیوم درجهٔ بالا (٪)	گلیوم درجهٔ پایین (٪)	مننژیوم (٪)	متاستازها (٪)
عمومی				
اختلال عملکرد شناختی	۵۰	۱۰	۳۰	۶۰
همی‌پارزی	۴۰	۱۰	۳۶	۶۰
سردرد	۵۰	۴۰	۳۷	۵۰
دارای غلبه در یک سمت				
تشنج	۲۰	۷۰+	۱۷	۱۸
آفازی	۲۰	<۵	—	۱۸
اختلال در میدان بینایی	—	—	—	۷

آشکار گردد. مشکلات زبان ممکن است به‌اشتباه، سردرگمی قلمداد شوند. تشنج، از تظاهرات شایع تومورهای مغزی بوده، و در قریب به ۲۵ درصد از بیماران دچار متاستازهای مغزی یا گلیوم‌های بدخیم رخ داده، ولی در حداکثر ۹۰ بیماران مبتلا به گلیوم با درجهٔ پایین، می‌تواند نخستین علامت باشد. تمام تشنج‌هایی که از یک تومور مغزی نشأت می‌گیرند، دارای یک نقطهٔ آغاز کانونی خواهند بود (خواه به‌لحاظ بالینی آشکار باشد یا نباشد).

تصویربرداری عصبی

MRI از جمجمه، تست تشخیصی ارجح برای هر بیمار مشکوک به ابتلای به تومور مغزی است، و باید با تجویز مادهٔ حاجب گادولینیوم انجام شود. سی‌تی‌اسکن را می‌توان برای بیمارانی نگه‌داشت که نمی‌توانند تحت MRI قرار گیرند (مانند بیماران دارای ضربان‌ساز). تومورهای مغزی بدخیم- خواه اولیه و خواه متاستاتیک- معمولاً گادولینیوم را جذب کرده و ممکن است دارای مناطق مرکزی نکروزه باشند؛ وجه مشخصهٔ این تومورها آن است که توسط ادم مادهٔ سفید اطراف، احاطه می‌شوند. گلیوم‌های با درجهٔ پایین، معمولاً گادولینیوم را جذب نمی‌کنند و بهترین روش برای مشاهدهٔ آنها، استفاده از MRI با بازیابی معکوس با تقلیل مایع (FLAIR) است. منژیوم‌ها دارای نمایی مشخص در MRI هستند، زیرا از سخت‌شامه نشأت گرفته و یک دُم سخت‌شامه‌ای دارند و به مغز فشار وارد می‌کنند ولی به آن تهاجم نمی‌کنند. متاستازهای سخت‌شامه‌ای یا لنفوم سخت‌شامه نیز می‌تواند نمایی مشابه داشته باشد. در بسیاری از تومورهای اولیه و متاستاتیک، تصویربرداری دارای وجوه مشخصه است، و لذا برای تأیید تشخیص در مواردی که محل تومور، مانع از مداخلهٔ جراحی می‌شود (مانند گلیوم ساقهٔ مغزی)، کافی خواهد بود. MRI عملکردی برای برنامه‌ریزی قبل از عمل جراحی مفید است تا بتوان محل دقیق قشر حسی، حرکتی، یا زبانی را تعیین کرد. توموگرافی با گسیل پوزیترون (PET) برای تعیین فعالیت متابولیک ضایعات مشاهده شده در MRI مفید است؛ خونرسانی MR و اسپکتروسکوپی می‌توانند اطلاعاتی دربارهٔ جریان خون یا ترکیب بافتی را فراهم آورند. این شیوه‌ها می‌توانند به افتراق پیشرفت تومور از بافت نکروتیک ناشی از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی کمک کرده، یا کانون‌های تومور با درجهٔ بالا را در گلیومی که از سایر جهات، توموری با درجهٔ پایین به نظر می‌رسد، شناسایی کنند.

تصویربرداری عصبی، تنها تست لازم برای تشخیص تومور مغزی است. تست‌های آزمایشگاهی به‌ندرت مفید واقع می‌شوند، هرچند در سرم بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک ممکن است غلظت نوعی نشانگر تومور افزایش یابد که بیانگر وجود متاستازهای مغزی باشد (مانند گنادوتروپین کوریونی انسانی بتای [β-hCG] ناشی از سرطان بیضه). تست‌های دیگر مانند آنژیوگرام مغزی، نوار مغزی (EEG)، یا پونکسیون کمری به‌ندرت اندیکاسیون داشته یا مفید خواهند بود.

درمان تومورهای مغزی

درمان تمامی انواع بدخیمی‌های درون‌جمجمه‌ای، مستلزم هر دو نوع درمان علامتی و قطعی است. درمان قطعی، بر اساس نوع اختصاصی تومور صورت گرفته و شامل عمل جراحی، پرتودرمانی، و شیمی‌درمانی است. مع‌هذا، درمان‌های علامتی برای تمامی انواع تومورهای مغزی انجام می‌شوند. اکثر بدخیمی‌های با درجهٔ بالا، با ادم محیطی قابل‌ملاحظه‌ای همراه هستند که سبب کم‌توانی نورولوژیک و افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای می‌شوند. گلوکوکورتیکوئیدها در کاهش ادم اطراف ضایعه و بهبود عملکرد نورولوژیک، بسیار اثربخش بوده و این تأثیر را اغلب ظرف مدت چند ساعت پس از تجویز، اعمال می‌کنند. دگزامتازون، گلوکورتیکوئید انتخابی در این میان است، زیرا فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی نسبتاً اندکی دارد. دوز اولیهٔ آن معمولاً ۱۶-۱۲ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم خوراکی یا وریدی (هر دو با تأثیر یکسان) است. اگرچه گلوکوکورتیکوئیدها به‌سرعت سبب تخفیف علایم و نشانه‌ها می‌شوند، ولی مصرف بلندمدت آنها موجب توکسیسیتهٔ قابل‌ملاحظه‌ای شامل بی‌خوابی، افزایش وزن، دیابت قندی، میوپاتی استروئیدی، و تغییرات شخصیتی می‌شود. در نتیجه، با آغاز درمان قطعی و

بهبود بیمار، لازم است دوز گلوکوکورتیکوئیدها به‌تدریج کاهش یافته و درنهایت مصرف آنها قطع شود.

آن دسته از بیماران مبتلا به تومورهای مغزی که با تشنج مراجعه می‌کنند، به درمان با داروهای ضد صرع نیاز دارند. در بیمارانی که تشنج نداشته‌اند، تجویز داروهای ضد صرع به‌صورت پیشگیرانه هیچ جایگاهی ندارد. داروهای انتخابی، داروهایی هستند که سبب القای سیستم آنزیمی میکروزومی کبدی نمی‌شوند. از این داروها می‌توان به لِوتیراستام، توپیرامات، لاموتریژین، اسید والپروئیک، و لاکوزامید اشاره کرد (فصل ٤٤٥). از داروهای دیگر مانند فنی‌توئین و کاربامازپین، کمتر استفاده می‌شود، زیرا آنزیم‌ها را به‌شدت القا می‌کنند که همین امر می‌تواند هم با متابولیسم گلوکوکورتیکوئیدها تداخل کند و هم با متابولیسم ترکیبات شیمی‌درمانی مورد نیاز برای درمان بدخیمی سیستمیک زمینه‌ای یا تومور اولیهٔ مغزی. بیماری ترومبوآمبولیک وریدی در ۳۰-۲۰ درصد بیماران مبتلا به گلیوم‌های با درجهٔ بالا و متاستازهای مغزی رخ می‌دهد. بنابراین، در بیمارانی که دیگر سرپا نیستند و نیز در حین بستری بیماران در بیمارستان، باید داروهای ضد انعقاد به‌صورت پیشگیرانه تجویز شوند. بیمارانی که سابقهٔ ترومبوز ورید عمقی یا آمبولی ریوی را دارند، می‌توانند دوزهای درمانی از داروهای ضد انعقادی را بدون هیچ‌گونه خطر و بدون افزایش خطر خونریزی به‌داخل تومور، دریافت کنند. فیلترهای ورید اجوف تحتانی، برای بیمارانی نگه‌داشته می‌شود که دارای منع مصرف مطلق برای داروهای ضد انعقادی باشند (مانند سابقهٔ کرانیوتومی اخیر).

تومورهای اولیهٔ مغزی

روند بیماریزایی

برای اکثر تومورهای اولیهٔ مغزی، هیچ علت زمینه‌ای شناسایی نشده است. تنها عوامل خطرساز اثبات شده، عبارت‌اند از پرتوهای یونیزان (مننژیوم‌ها، گلیوم‌ها، و شوانوم‌ها) و سرکوب دستگاه ایمنی (لنفوم اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی). هنوز وجود ارتباطی میان این تومورها و مواجهه با میدان‌های الکتریکی-مغناطیسی (و از جمله گوشی‌های تلفن همراه)، آسیب به سر، مواد غذایی حاوی ترکیبات *اِن*- نیتروزو، یا عوامل خطرساز شغلی به‌اثبات نرسیده است. اقلیت ناچیزی از بیماران، دارای سابقهٔ خانوادگی ابتلا به تومورهای مغزی هستند. برخی از این موارد خانوادگی، با سندرم‌های ژنتیکی همراه هستند (جدول ۲-۱۱۸).

تومورهای مغزی نیز همانند نئوپلاسم‌های دیگر، به‌دلیل نوعی فرآیند چند- مرحله‌ای ایجاد می‌شوند که تحت تأثیر تغییرات ژنتیکی اکتسابی متوالی قرار دارد. از این تغییرات می‌توان به از بین رفتن ژن‌های سرکوب‌گر تومور (مانند *p53* و هومولوگ تنسین و فسفاتاز واقع بر روی کروموزوم ۱۰ [*PTEN*]) و تکثیر و بیان بیش از حد پروتوانکوژن‌هایی مانند گیرندهٔ عامل رشد اپیدرمی (*EGFR*) و گیرنده‌های عامل رشد مشتق از پلاکت (*PDGFR*) اشاره کرد. انباشته‌شدن این ناهنجاری‌های ژنتیکی سبب رشد کنترل‌نشدهٔ سلول و تشکیل تومور می‌شود.

امروزه پیشرفت‌های مهمی در زمینهٔ درک روند بیماریزایی چندین نوع تومور مغزی و از جمله گلیوبلاستوم و مدولوبلاستوم صورت گرفته است. گلیوبلاستوم‌های غیر قابل‌تشخیص به‌لحاظ مورفولوژی را می‌توان با استفاده از روش‌های مولکولی، به چهار زیرنوع تقسیم کرد: (۱) کلاسیک، که با فعالیت بیش از حد مسیر EGFR مشخص می‌شود؛ (۲) پیش‌عصبی، که با بیان بیش از حد PDGFRA، جهش‌هایی در ژن‌های ایزوسیترات دهیدروژناز (*IDH*) شمارهٔ ۱ و ۲، و بیان نشانگرهای عصبی مشخص می‌شود؛ (۳) مزانشیمی، که با بیان نشانگرهای مزانشیمی و از بین رفتن *NF1* مشخص می‌شود؛ و (۴) عصبی، که با فعالیت بیش از حد EGFR و بیان نشانگرهای عصبی مشخص می‌شود. پیامدهای بالینی این زیرنوع‌ها، هنوز در دست مطالعه هستند. مدولوبلاستوما، تومور اولیهٔ مغزی دیگری است که مورد بررسی فراوان قرار گرفته و چهار زیرنوع مولکولی نیز برای آن شناسایی شده است: (۱) زیرنوع Wnt، با جهش در بتا-کاتِنین تعریف شده و دارای پیش‌آگهی عالی است؛ (۲) زیرنوع SHH، با جهش‌هایی در *PTCH1*، *SMO*، *GLI2* یا *SUFU* همراه بوده و دارای پیش‌آگهی بینابینی است؛ (۳) در گروه ۳، بیان MYC افزایش یافته و دارای بدترین پیش‌آگهی است؛ و (۴) وجه مشخصهٔ گروه ۴ عبارت است از وجود ایزوکروموزوم 17q. برای برخی از زیرنوع‌های مدولوبلاستوم (به‌ویژه گروه SHH)، درمان‌هایی هدفمند در دست ابداع هستند.

جدول ۲-۱۱۸ سندرم‌های ژنتیک همراه با تومورهای اولیهٔ مغزی

سندرم	توارث	ژن/ پروتئین	تومورهای همراه
سندرم کودن	اتوزومی غالب	جهش‌هایی در *PTEN* (ch10p23)	گانگلیوسیتوم مخچه‌ای دیسپلاستیک (بیماری لرمیت- دوکلوس)، مننژیوم، آستروسیتوم سرطان پستان، اندومتر، تیروئید، کرانیوفارنژیوم
شوانوماتوز خانوادگی	ارثی تک‌گیر	جهش‌هایی در *INI1/SNF5* (ch22q11)	شوانوم‌ها، گلیوم‌ها
سندرم گاردنر	اتوزومی غالب	جهش‌هایی در *APC* (ch5q21)	مدولوبلاستوم، گلیوبلاستوم، کرانیوفارنژیوم پولیپوز خانوادگی، اوستئوم متعدد، تومورهای پوست و بافت نرم
سندرم گورلین (سندرم خال سلول قاعده‌ای)	اتوزومی غالب	جهش‌هایی در ژن *Patched 1* (ch9q22.3)	مدولوبلاستوم کارسینوم سلول قاعده‌ای
سندرم لی- فراومینی	اتوزومی غالب	جهش‌هایی در *p53* (ch17p13.1)	گلیوم‌ها، مدولوبلاستوم‌ها سارکوم‌ها، سرطان پستان، لوکمی‌ها، و غیره
نئوپلازی اندوکرین متعدد نوع ۱ (سندرم ورنر)	اتوزومی غالب	جهش‌هایی در *Menin* (ch11q13)	آدنوم هیپوفیز، شوانوم‌های بدخیم تومورهای سلول جزیره‌ای لوزالمعده و پاراتیروئید
نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1)	اتوزومی غالب	جهش‌هایی در *NF1/neurofibromin* (ch17q12-22)	شوانوم‌ها، آستروسیتوم‌ها، گلیوم‌های عصب بینایی، مننژیوم‌ها نوروفیبروم‌ها، نوروفیبروسارکوم، و غیره
نوروفیبروماتوز نوع ۲ (NF2)	اتوزومی غالب	جهش‌هایی در *NF1/merlin* (ch22q12)	شوانوم‌های دهلیزی دوطرفه، آستروسیتوم‌ها، مننژیوم‌های متعدد، اپاندیموم‌ها
توبروس اسکلروز (TSC) (بیماری بورن‌ویل)	اتوزومی غالب	جهش‌هایی در *TSC1/TSC2* (ch9q34/16)	آستروسیتوم سلول غول‌آسای تحت‌اپاندیمی، اپاندیموم‌ها، گلیوم، گانگلیونوروم، هامارتوم
سندرم تورکوت	اتوزومی غالب اتوزومی مغلوب	جهش‌هایی در *APC*[a] (ch5) جهش‌هایی در *hMLH1* (ch3p21)	گلیوم‌ها، مدولوبلاستوم‌ها پولیپ‌های آدنوماتوی کولون، آدنوکارسینوم
ون هیپل- لینداو (VHL)	اتوزومی غالب	جهش‌هایی در *VHL* (ch3p25)	همانژیوبلاستوم‌ها آنژیوم‌های شبکیه، کارسینوم سلول کلیوی، فئوکروموسیتوم، کیست‌ها و تومورهای لوزالمعده، تومورهای کیسهٔ اندولنف در گوش میانی

[a] جهش‌های گوناگونی در ژن ترمیم بد- جور شدن DNA، می‌توانند سبب ایجاد فنوتیپ بالینی مشابهی شوند، که سندرم تورکوت نیز نامیده می‌شود، و در آن، استعداد به تومورهای مغزی و سرطان غیر پولیپوزی کولون افزایش می‌یابد.

علایم اختصاری: APC، پولیپوز کولی آدنوماتو؛ ch، کروموزوم؛ PTEN، هومولوگ تنسین و فسفاتاز؛ TSC، مجموعهٔ توبروس اسکلروز.

تومورهای «بدخیم» داخلی

آستروسیتوم‌ها

آستروسیتوم‌ها، تومورهای ارتشاحی هستند که تصور می‌شود از سلول گلیال نشأت می‌گیرند. سازمان بهداشت جهانی (WHO)، آستروسیتوم‌ها را بر اساس ویژگی‌های بافت‌شناسی، به چهار درجهٔ پیش‌آگهی تقسیم می‌کند: درجهٔ I (آستروسیتوم پیلوسیتیک، آستروسیتوم سلول غول‌آسای تحت‌اپاندیمی)؛ درجهٔ II (آستروسیتوم منتشر)؛ درجهٔ III (آستروسیتوم آناپلاستیک)؛ و

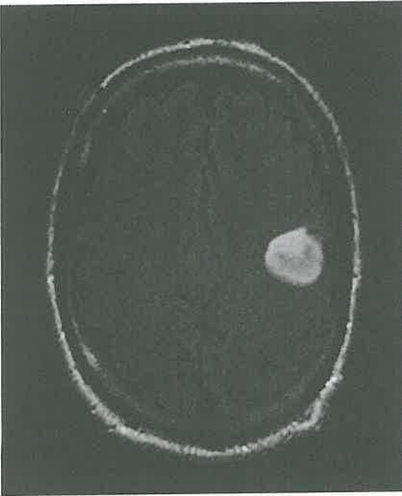
درجهٔ IV (گلیوبلاستوم). درجه‌های I و II، آستروسیتوم‌های درجهٔ پایین قلمداد شده، و درجه‌های III و IV، آستروسیتوم‌های درجهٔ بالا قلمداد می‌شوند.

آستروسیتوم درجهٔ پایین

این تومورها عمدتاً در کودکان و بزرگسالان جوان رخ می‌دهند.

آستروسیتوم‌های درجهٔ I آستروسیتوم‌های پیلوسیتیک (درجهٔ I سازمان بهداشت جهانی)، شایع‌ترین تومور دوران کودکی هستند، و معمولاً در مخچه ایجاد شده، ولی ممکن است در نقاط دیگری از محور عصبی و از جمله اعصاب بینایی و ساقهٔ مغزی نیز یافت شوند. این تومورها اغلب به‌صورت ضایعات کیستیک دیده می‌شوند که حاوی یک ندول جداری دارای سیگنال افزایش‌یافته هستند. اینها ضایعاتی با حاشیهٔ کاملاً مشخص بوده و اگر بتوان آنها را به‌طور کامل خارج کرد، بالقوه قابل علاج قطعی هستند. آستروسیتوم‌های سلول غول‌آسای تحت‌اپاندیمی، معمولاً در دیوارهٔ بطنی بیماران مبتلا به توبروس اسکلروز یافت می‌شوند. این تومورها اغلب نیازی به مداخله نداشته ولی می‌توان آنها را به‌روش جراحی و یا با استفاده از مهارکننده‌های هدف راپامایسین پستانداران (mTOR) درمان کرد.

آستروسیتوم‌های درجهٔ II این تومورها، تومورهای ارتشاحی هستند که معمولاً در بزرگسالان جوان و با تشنج بروز می‌کنند. این تومورها به‌صورت تومورهایی که مادهٔ حاجب را جذب نمی‌کنند ولی سیگنال T2/FLAIR در آنها افزایش می‌یابد، دیده می‌شوند (شکل ۱–۱۱۸). در صورت امکان، حداکثر میزان ممکن از این تومورها باید به‌روش جراحی از بدن بیماران مبتلا خارج شود، هرچند که به‌دلیل تهاجمی بودن ماهیت این تومور، برداشت کامل آن به‌ندرت امکان‌پذیر است. پرتودرمانی (RT) مفید است، ولی از نظر میزان بقای کلی، هیچ تفاوتی میان پرتودرمانی پس از عمل جراحی یا پرتودرمانی تأخیری تا هنگام پیشرفت تومور وجود ندارد. امروزه شواهد روزافزونی وجود دارد که نشان می‌دهند ترکیبات شیمی‌درمانی مانند تِموزولومید که نوعی ترکیب آلکیله‌کنندهٔ خوراکی قلمداد می‌شود، می‌توانند در برخی بیماران مفید باشند. این تومور در اکثریت بیماران به نوعی آستروسیتوم بدخیم تبدیل می‌شود که



شکل ۱–۱۱۸ تصویر MRI به‌روش FLAIR (بازیابی معکوس با تقلیل مایع) از یک آستروسیتوم درجهٔ پایین در قطعهٔ پیشانی سمت چپ. این ضایعه، مادهٔ حاجب را جذب نکرده بود.

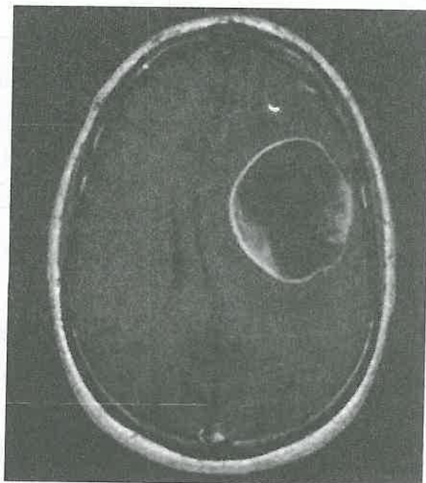
سبب می‌شود میزان بقای متغیری با میانهٔ حدود ۵ سال داشته باشد.

آستروسیتوم درجهٔ بالا

آستروسیتوم درجهٔ III (آناپلاستیک) این تومورها، حدود ۲۰–۱۵ درصد آستروسیتوم‌های درجهٔ بالا را تشکیل می‌دهند، و معمولاً در دهه‌های چهارم و پنجم زندگی و به‌صورت تومورهایی با قدرت متفاوت جذب مادهٔ حاجب تظاهر می‌کنند. درمان آنها مشابه گلیوبلاستوم بوده، و شامل برداشت بی‌خطر و حداکثر میزان ممکن از تومور به‌روش جراحی و سپس پرتودرمانی و تِموزولومید همزمان و کمکی، یا پرتودرمانی و تموزولومید کمکی به‌تنهایی است.

آستروسیتوم درجهٔ IV (گلیوبلاستوم) گلیوبلاستوم، اکثریت آستروسیتوم‌های درجهٔ بالا را تشکیل می‌دهد. این تومورها، شایع‌ترین تومور اولیهٔ بدخیم مغز هستند، به‌طوری‌که هر ساله در ایالات متحده، بیش از ۱۰۰۰۰ مورد از آنها تشخیص داده می‌شود. بیماران معمولاً در دهه‌های ششم و هفتم زندگی و با سردرد، تشنج، یا اختلالات نورولوژیک کانونی مراجعه می‌کنند. این تومورها به‌صورت توده‌هایی دیده می‌شوند که مادهٔ حاجب را

به‌صورت حلقه‌ای جذب کرده و دارای نکروز مرکزی و ادم در اطراف هستند (شکل ۲-۱۱۸). این تومورها به‌شدت ارتشاحی بوده، و مناطق دارای افزایش سیگنال T2/FLAIR که تودهٔ اصلی تومور را احاطه می‌کنند، حاوی سلول‌های توموری مهاجم هستند. درمان این تومورها عبارت است از برداشت حداکثر میزان ممکن از تومور به‌روش جراحی و سپس پرتودرمانی با پرتوهای خارجی و در میدان ناکامل (۶۰۰۰cGy در ۳۰ بخش هر یک به‌میزان ۲۰۰cGy) به‌همراه تموزولومید هم‌زمان، و سپس ۶ تا ۱۲ ماه تموزولومید کمکی. با این رژیم درمانی، میانهٔ بقا به ۱۴/۶ ماه افزایش می‌یابد (در مقایسه با رقم ۱۲ ماه که با پرتودرمانی به‌تنهایی دیده می‌شود)، و میزان بقای ۲ ساله نیز به ۲۷ درصد افزایش می‌یابد (در مقایسه با رقم ۱۰ درصد که با پرتودرمانی به‌تنهایی دیده می‌شود). بیمارانی که تومورهای‌شان دارای نوعی آنزیم ترمیم DNA به‌نام O^6– متیل‌گوانین–متیل‌ترانسفراز (MGMT) است، نسبتاً به تموزولومید مقاوم بوده و در مقایسه با افرادی‌که تومورهای‌شان حاوی مقادیر اندک MGMT است، پیش‌آگهی بدتری دارند، زیرا هیپرمتیلاسیون ناحیهٔ آغازگر (پروموتر)، سبب خاموش‌سازی ژن MGMT می‌شود. اگر پلیمرهای قابل‌تجزیه به‌روش زیستی که حاوی نوعی ترکیب شیمی‌درمانی به‌نام کارماستین هستند نیز پس از برداشتن تومور در داخل بستر تومور کاشته شوند، میزان بقا اندکی افزایش می‌یابد.

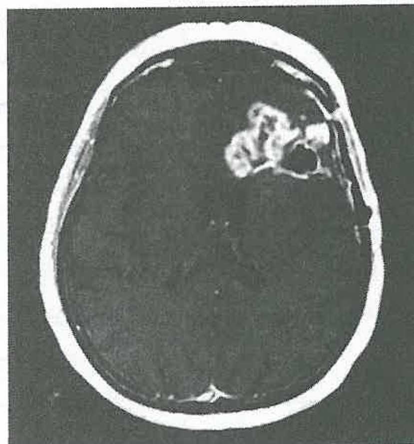


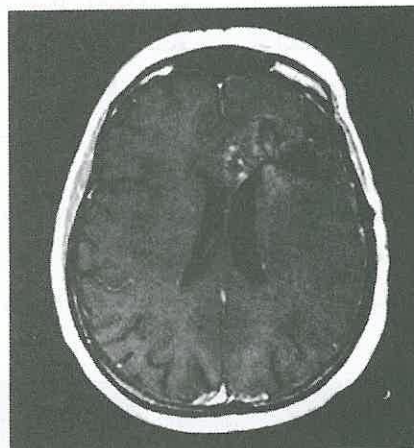
شکل ۲-۱۱۸ تصویر MRI به‌روش T1 و پس از تزریق گادولینیوم از یک گلیوبلاستوم بزرگ کیستیک در قطعهٔ پیشانی سمت چپ.

به‌رغم درمان بهینه، گلیوبلاستوم‌ها همواره عود می‌کنند. گزینه‌های درمانی برای بیماری راجعه عبارت‌اند از عمل جراحی مجدد، ویفرهای کارماستین، و رژیم‌های شیمی‌درمانی دیگر. پرتوتابی مجدد، به‌ندرت مفید واقع می‌شود. بواسیزوماب، که نوعی آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی از عامل رشد اندوتلیومی عروقی (VEGF) است، در درمان گلیوبلاستوم راجعه نقش داشته و سبب افزایش مدت بقای بدون پیشرفت و کاهش ادم اطراف تومور و میزان مصرف گلوکوکورتیکوئید خواهد شد (شکل ۳-۱۱۸). تصمیمات درمانی برای بیماران مبتلا به گلیوبلاستوم راجعه، باید برای هر بیمار به‌صورت جداگانه گرفته شوند، و در این میان، عواملی مانند درمان قبلی، زمان باقی‌مانده تا هنگام عود، وضعیت عملکردی بیمار، و کیفیت زندگی وی باید درنظرگرفته شوند. در صورت امکان، بیماران مبتلا به بیماری راجعه باید در کارآزمایی‌های بالینی شرکت داده شوند. درمان‌های نوینی که در بیماران مبتلا به گلیوبلاستوم در دست بررسی هستند عبارت‌اند از ترکیبات مولکولی هدفمند که تیروزین‌کینازهای گیرنده و مسیرهای انتقال پیام را هدف قرار می‌دهند؛ ترکیبات ضد رگ‌زایی، به‌ویژه ترکیباتی که گیرنده‌های VEGF را هدف قرار می‌دهند؛ داروهای شیمی‌درمانی که بهتر از داروهای موجود کنونی از سد خونی– مغزی عبور می‌کنند؛ ژن‌درمانی؛ ایمنی‌درمانی؛ و تزریق داروهای نشان‌دار و توکسین‌های هدفمند به‌داخل تومور و بافت مغزی اطراف آن (از طریق نوعی تحویل دارو که با استفاده از روش هم‌رُفت، تقویت شده است).

مهم‌ترین عواملی که بیانگر پیش‌آگهی نامطلوب در بیماران مبتلا به آستروسیتوم‌های درجهٔ بالا هستند، عبارت‌اند از سن بالاتر، ویژگی‌های بافت‌شناختی گلیوبلاستوم، وضعت عملکردی کارنوفسکی نامطلوب، و تومور غیر قابل‌برداشت. بیمارانی که تومورشان حاوی ناحیهٔ آغازگر MGMT متیله‌نشده است (که سبب وجود آنزیم ترمیم‌کنندهٔ مربوطه در سلول‌های توموری و مقاومت به تموزولومید می‌شود) نیز پیش‌آگهی نامطلوبی دارند.

گلیوماتوز مغزی به‌ندرت ممکن است بیماران با توموری به‌شدت ارتشاحی و بدون قدرت جذب مادهٔ حاجب و با درجهٔ بافت‌شناختی متغیری مراجعه کنند که بیش از دو قطعه از مغز را درگیر ساخته باشد. این تومورها ممکن است در اوایل امر، سیری بی‌سر و صدا داشته باشند، ولی سرانجام رفتاری تهاجمی





شکل ۳-۱۱۸ تصویر MRI به‌روش T1 و پس از تزریق گادولینیوم از یک گلیوبلاستوم راجعه، قبل (A) و بعد از (B) تجویز بواسیزوماب. به کاهش میزان جذب مادهٔ حاجب و اثر توده توجه کنید.

را بروز خواهند داد و دارای فرجام ناخوشایندی هستند. درمان این تومور شامل پرتودرمانی و شیمی‌درمانی با تموزولامید است.

اُلیگودندروگلیوم

اُلیگودندروگلیوم‌ها حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد گلیوم‌ها را تشکیل می‌دهند، و سازمان بهداشت جهانی آنها را به الیگودندروگلیوم‌های خوب‌تمایزیافته (درجهٔ II) یا الیگودندروگلیوم‌های آناپلاستیک (AOها) (درجهٔ III) تقسیم کرده است. تومورهای دارای اجزای الیگودندروگلیال، دارای ویژگی‌های آسیب‌شناختی متمایزی مانند خالی‌شدن اطراف هسته (و درنتیجه ایجاد نمای «تخم‌مرغ نیمرو») و الگوی مشبک از رشد عروق خونی هستند. برخی تومورها دارای هر دو جزء الیگودندروگلیال و آستروسیتی هستند. این تومورهای مختلط یا اُلیگوآستروسیتوم‌ها (OAها) نیز به دو دستهٔ الیگوآستروسیتوم‌های خوب‌تمایزیافته (درجهٔ II) یا الیگوآستروسیتوم‌های آناپلاستیک (AOAها) (درجهٔ III) تقسیم می‌شوند.

OAها و الیگودندروگلیوم‌های درجهٔ II، معمولاً بهتر از تومورهای آستروسیتی خالص، به درمان پاسخ می‌دهند و دارای پیش‌آگهی بهتری هستند. این تومورها در بزرگسالان جوان، تظاهری شبیه به آستروسیتوم‌های درجهٔ II دارند. این تومورها مادهٔ حاجب را جذب نکرده و در اغلب موارد، به‌صورت ناکامل کلسیفیه می‌شوند. این تومورها باید به‌روش جراحی و در صورت لزوم، با پرتودرمانی و شیمی‌درمانی درمان شوند. میانهٔ بقای بیماران مبتلا به الیگودندروگلیوم‌ها، بیش از ۱۰ سال است.

AOها و AOAها دهه‌های چهارم و پنجم زندگی به‌صورت تومورهایی با قدرت متغیری برای جذب مادهٔ حاجب تظاهر می‌کنند. این تومورها بیشتر از آستروسیتوم‌های درجهٔ III به درمان پاسخ می‌دهند. حذف هم‌زمان کروموزوم‌های 1p و 19q، که با واسطهٔ جابجایی نامتوازن 19p به 1q رخ می‌دهد، در ۶۱ تا ۸۹ درصد بیماران مبتلا به AO و ۱۴ تا ۲۰ درصد بیماران مبتلا به AOA ایجاد می‌شود. تومورهای دارای حذف هم‌زمان 1p و 19q، به‌ویژه نسبت به شیمی‌درمانی با پروکاربازین، لوموستین (سیکلوهگزیل‌کلرواتیل‌نیتروزوره [CCNU])، و وین‌کریستین (PCV) یا تموزولومید، و نیز نسبت به پرتودرمانی حساس هستند. میانهٔ بقای عمر بیماران مبتلا به AO یا AOA، حدود ۳ تا ۶ سال است، ولی میانهٔ بقای عمر در بیماران مبتلا به تومورهای دارای حذف هم‌زمان، چنانچه با پرتودرمانی و شیمی‌درمانی تحت درمان قرار گیرند، ۱۰ تا ۱۴ سال خواهد بود.

اپاندیموم‌ها

اپاندیموم‌ها، تومورهای مشتق از سلول‌های اپاندیمی هستند که سطح بطن‌ها را مفروش می‌کنند. این تومورها، حدود ۵ درصد تومورهای دوران کودکی را تشکیل داده و اغلب از دیوارهٔ بطن چهارم در حفرهٔ خلفی نشأت می‌گیرند. اگرچه بزرگسالان نیز ممکن است به اپاندیموم‌های درون‌جمجمه‌ای مبتلا شوند، ولی

این تومورها بیشتر در ستون فقرات و به‌ویژه در رشتهٔ انتهایی نخاع (فیلوم ترمیناله) رخ می‌دهند، یعنی در همان جایی که دارای بافت‌شناسی میکسوپاپیلری هستند. اپاندیموم‌هایی که به‌طور کامل قابل برداشت باشند، بالقوه قابل علاج قطعی هستند. اپاندیموم‌هایی که به‌طور کامل برداشته نشوند، عود خواهند کرد و نیازمند پرتوتابی هستند. اپاندیموم آناپلاستیک که شیوع کمتری دارد، قدرت تهاجمی بیشتری داشته و به‌روش برداشتن از طریق جراحی و پرتودرمانی درمان می‌شود؛ شیمی‌درمانی دارای کارایی محدودی در این زمینه است. ساب‌اپاندیموم‌ها، ضایعات خوش‌خیم با رشد آهسته هستند که از دیوارهٔ بطن‌ها نشأت گرفته و در اغلب موارد نیازی به درمان ندارند.

سایر گلیوم‌های کمتر شایع

گزانتوآستروسیتوم‌های پلئومورفیک و گانگلیوگلیوم‌ها در بزرگسالان جوان ایجاد می‌شوند. این تومورها همانند شکل‌های بی‌سروصدای گلیوم‌های درجهٔ II رفتار کرده و به‌همان ترتیب نیز درمان می‌شوند. گلیوم‌های ساقهٔ مغزی، معمولاً در کودکان یا بزرگسالان جوان ایجاد می‌شوند. پیش‌آگهی این تومورها به‌رغم درمان با پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، ضعیف بوده، و میانهٔ بقای عمر در آنها فقط ۱ سال است. گلیوسارکوم‌ها، دارای هر دو جزء آستروسیتی و سارکوماتو بوده و همانند گلیوبلاستوم‌ها درمان می‌شوند.

لنفوم اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی

لنفوم اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی (PCNSL)، نوعی لنفوم غیر هوجکین نادر است که کمتر از ۳ درصد تومورهای اولیهٔ مغز را تشکیل می‌دهند. میزان بروز آن به‌دلایلی نامعلوم، در حال افزایش است (به‌ویژه در افراد دارای سیستم ایمنی سالم).

PCNSL در بیماران دارای سیستم ایمنی سالم، معمولاً لنفوم سلول B بزرگ منتشر است. PCNSL ممکن است در بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی نیز رخ دهد، که معمولاً در بیماران آلوده به ویروس HIV یا دریافت‌کنندگاه پیوند عضو که تحت درمان سرکوب ایمنی قرار دارند دیده می‌شود. PCNSL در بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی معمولاً از نوع سلول بزرگ بوده و با ویژگی‌های ایمونوبلاستی و تهاجمی‌تر همراه است. این بیماران معمولاً دچار ضعف شدید سیستم ایمنی بوده، و شمارش CD4 آنها کمتر از ۵۰ سلول در هر میلی‌لیتر است. ویروس اپشتین- بار (EBV) معمولاً نقش مهمی را در روند بیماریزایی PCNSL ناشی از HIV ایفا می‌کند.

سن بیماران دارای سیستم ایمنی سالم مبتلا به PCNSL، بالاتر (با میانهٔ ۶۰ سال) از بیماران مبتلا به PCNSL ناشی از HIV (با میانهٔ ۳۱ سال) است. PCNSL معمولاً به‌صورت یک ضایعهٔ توده‌ای تظاهر می‌کند که با علایم عصبی- روان‌پزشکی، علایم افزایش فشار درون‌جمجمه، نشانه‌های واقع در یک سمت، یا تشنج همراه است.

در MRI همراه با تزریق مادهٔ حاجب، PCNSL معمولاً به‌صورت توموری دیده می‌شود که به‌شدت مادهٔ حاجب را جذب می‌کند (شکل ٤-۱۱۸). بیماران دارای سیستم ایمنی سالم، بیشتر از بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی، دارای ضایعات منفرد هستند. در اغلب موارد، عقده‌های قاعده‌ای، جسم پینه‌ای، یا ناحیهٔ اطراف بطن‌ها درگیر هستند. اگرچه ویژگی‌های تصویربرداری، در اغلب موارد کاملاً مشخص هستند، ولی افتراق PCNSL از گلیوم‌های درجهٔ بالا، عفونت‌ها، یا میلین‌زدایی گاهی می‌توانند دشوار باشد. برای رسیدن به تشخیص بافت‌شناختی، بیوپسی استریوتاکتیک ضروری است.



شکل ۴-۱۱۸ تصویر MRI به‌روش T1 و پس از تزریق گادولینیوم، که یک لنفوم اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی (PCNSL) بزرگ را در قطعهٔ پیشانی هر دو طرف نشان می‌دهد. محل قرارگیری تومور در اطراف بطن‌ها و الگوی منتشر جذب مادهٔ حاجب، وجوه مشخصهٔ لنفوم هستند.

در صورت امکان، تجویز گلوکوکورتیکوئیدها را باید تا پس از تهیهٔ بیوپسی به‌تعویق انداخت، زیرا این داروها دارای اثر سیتولیتیک بر روی سلول‌های لنفوم بوده و می‌توانند سبب به‌دست آمدن بافتی شوند که فاقد قابلیت تشخیص بیماری است. به‌علاوه، بیماران باید از نظر ابتلا به HIV مورد آزمایش قرار گرفته و میزان گسترش بیماری در آنان نیز باید با انجام PET یا سی‌تی‌اسکن از بدن، MRI از ستون فقرات، بررسی مایع مغزی- نخاعی، و معاینهٔ چشم با استفاده از لامپ تولیدکنندهٔ نور شکافی ارزیابی شود. گهگاه نیز بیوپسی از مغز استخوان و سونوگرافی از بیضه‌ها انجام می‌شود.

درمان لنفوم اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی (PCNSL)

PCNSL در مقایسه با سایر تومورهای اولیهٔ مغزی، نسبت به گلوکوکورتیکوئیدها، شیمی‌درمانی، و پرتودرمانی حساس‌تر است. این درمان‌ها ممکن است پاسخ‌های کامل پایدار و بقایی طولانی‌مدت را به‌ارمغان آورند. تجویز دوزهای بالای متوترکسات (نوعی آنتاگونیست فولات که ساخت DNA را مختل می‌سازد)، با میزان پاسخ ۳۵ تا ۸۰ درصد و میانهٔ بقایی حتی تا ۵۰ ماه همراه است. ترکیب متوترکسات با سایر ترکیبات شیمی‌درمانی مانند سیتارابین، سبب افزایش میزان پاسخ تا رقم ۷۰ تا ۱۰۰ درصد می‌شود. افزودن پرتودرمانی کل مغز به شیمی‌درمانی مبتنی بر متوترکسات، سبب افزایش مدت بقای بدون پیشرفت بیماری (ولی نه بقای کلی) می‌شود. از این گذشته، پرتودرمانی با نوروتوکسیسیتهٔ تأخیری همراه است (به‌ویژه در بیمارانی با سن بالای ۶۰ سال). در نتیجه، پرتودرمانی با دوز کامل در اغلب موارد انجام نمی‌گیرد، ولی پرتودرمانی با دوز کاهش‌یافته ممکن است نقشی در این میان داشته باشد. ریتوکسیماب که نوعی آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضد CD20 است، در PCNSL مؤثر بوده و اغلب در رژیم شیمی‌درمانی مربوطه گنجانده می‌شود. برای برخی بیماران، شیمی‌درمانی با دوز بالا همراه با نجات به‌کمک سلول‌های بنیادی اتولوگ، می‌تواند بهترین اقدام برای پیشگیری از عود باشد. حداقل ۵۰ درصد بیماران درنهایت به بیماری راجعه مبتلا خواهند شد. گزینه‌های درمانی عبارت‌اند از پرتودرمانی برای بیمارانی که قبلاً تحت پرتوتابی قرار نگرفته‌اند، درمان مجدد با متوتروکسات و ترکیبات دیگری مانند تموزولومید، ریتوکسیماب، پروکاربازین، توپوتکان، و پمترکسید. شیمی‌درمانی با دوز بالا همراه با نجات به‌کمک سلول‌های بنیادی اتولوگ، می‌تواند نقشی در برخی بیماران خاص مبتلا به بیماری راجعه داشته باشد.

PCNSL در بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی

PCNSL در بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی، اغلب سبب ایجاد ضایعاتی متعدد با قدرت جذب مادهٔ حاجب به‌صورت حلقه‌ای می‌شود که افتراق آنها از متاستازها و عفونت‌هایی مانند توکسوپلاسموز دشوار است. تشخیص این بیماری معمولاً برپایهٔ اقدامات زیر استوار است: بررسی مایع مغزی- نخاعی از نظر سیتولوژی و DNA ویروس EBV، انجام تست‌های سرولوژی توکسوپلاسموز، تصویربرداری از مغز به‌روش PET برای بررسی هیپرمتابولیسم ضایعاتی که تومور هستند (و نه ضایعات عفونی)، و در صورت لزوم، بیوپسی از مغز. امروزه به برکت وجود داروهای ضد رتروویروسی بسیار فعال، میزان بروز PCNSL ناشی از HIV کاهش یافته است. این بیماران را می‌توان با پرتودرمانی کل مغز، متوترکسات با دوز بالا، و آغاز درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال درمان کرد. در بیماران دریافت‌کنندهٔ پیوند عضو، کاهش میزان سرکوب سیستم ایمنی می‌تواند سبب بهبود نتیجهٔ درمان شود.

مدولوبلاستوم‌ها

مدولوبلاستوم‌ها شایع‌ترین تومور مغزی بدخیم دوران کودکی بوده، و حدود ۲۰ درصد کل تومورهای اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی را در نزد کودکان تشکیل می‌دهند. این تومورها از پیش‌سازهای سلول گرانولی یا از پیش‌سازهای چندمنظوره‌ای از منطقهٔ بطنی نشأت می‌گیرند. حدود ۵ درصد کودکان، دچار اختلالاتی ارثی همراه با جهش‌هایی از نوع ردهٔ زایا در ژن‌هایی هستند که فرد را به ابتلای به مدولوبلاستوم مستعد می‌سازند.

سندرم گورلین، که شایع‌ترین این اختلالات ارثی است، در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن *PTCH-1* (patched-1) ایجاد می‌شود که یکی از اجزای کلیدی در مسیر sonic hedgehog قلمداد می‌شود. سندرم تورکوت (که در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن *APC* [پولیپوز کولی آدنوماتو] ایجاد می‌شود) و پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی نیز با افزایش میزان بروز مدولوبلاستوم همراه هستند. به‌لحاظ بافت‌شناسی، مدولوبلاستوم‌ها تومورهایی بسیار پُرسلول هستند که رنگ‌های تیره را به‌میزان فراوان جذب کرده، هسته‌هایی گرد دارند، و روزت (روزت‌های هومر- رایت) تشکیل می‌دهند. این تومورها با سردرد، آتاکسی، و نشانه‌های درگیری ساقهٔ مغزی تظاهر می‌کنند، و در تصاویر MRI نیز به‌صورت تومورهایی با قدرت بالای جذب مادهٔ حاجب در حفرهٔ خلفی دیده می‌شوند که گاهی با هیدروسفالی همراه هستند. انتشار تومور به‌داخل مایع مغزی- عروقی شایع است. درمان شامل برداشت حداکثر میزان ممکن از تومور به‌روش جراحی، پرتوتابی به مایع مغزی- نخاعی، و شیمی‌درمانی با ترکیباتی مانند سیس‌پلاتین، لوموستین، سیکلوفسفامید، و وین‌کریستین است. حدود ۷۰ درصد از بیماران، بقای بلندمدت را تجربه می‌کنند، ولی معمولاً به‌بهای اختلال عصبی- شناختی شدید. یکی از اهداف اصلی پژوهش‌های کنونی، همانا بهبود میزان بقا و در عین حال به‌حداقل رساندن عوارض بلندمدت است.

تومورهای ناحیهٔ صنوبری (پینه‌آل)

تومورهای پرشماری می‌توانند از ناحیهٔ غدهٔ صنوبری نشأت بگیرند. این تومورها معمولاً با سردرد، علایم بینایی، و هیدروسفالی تظاهر می‌کنند. بیماران ممکن است دچار سندرم پارینود باشند که با اختلال در تطابق و نگاه به‌سمت بالا مشخص می‌شود. برخی تومورهای پینه‌آل مانند تراتوم‌های خوش‌خیم و پینئوسیتوم را می‌توان صرفاً با برداشت به‌روش جراحی درمان کرد. ژرمینوم‌ها به پرتوتابی پاسخ می‌دهند، درحالی‌که پینئوبلاستوم‌ها و تومورهای بدخیم سلول زایا، به شیمی‌درمانی و پرتوتابی به مغز و نخاع نیاز دارند.

تومورهای «خوش‌خیم» خارجی

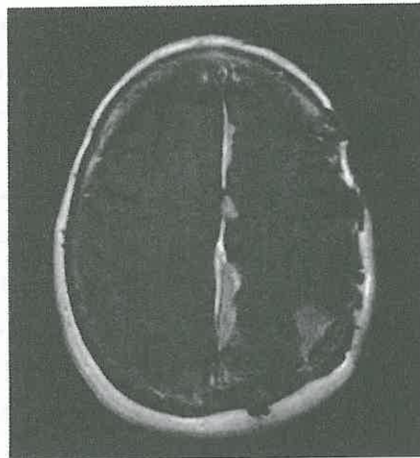
مننژیوم‌ها

امروزه با افزایش تعداد افرادی که به‌دلایلی مختلف، تحت تصویربرداری عصبی قرار می‌گیرند، موارد بیشتری از مننژیوم‌ها نیز تشخیص داده می‌شوند. این تومورها امروزه شایع‌ترین تومور اولیهٔ مغزی هستند که حدود ۳۵ درصد کل این تومورها را تشکیل می‌دهند. میزان بروز آنها با افزایش سن افزایش می‌یابد، و معمولاً در زنان و بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع ۲ شایع‌تر هستند. این تومورها در بیماران دارای سابقهٔ قبلی پرتوتابی به جمجمه نیز شایع‌تر هستند.

مننژیوم‌ها از سخت‌شامه نشأت گرفته و از سلول‌های مننگوتلیال نئوپلاستیک (پوشش عنکبوتیه‌ای) تشکیل می‌شوند. این تومورها اغلب بر روی بخش‌های محدب مغز و به‌ویژه در مجاورت سینوس سهمی (ساژیتال) دیده می‌شوند، ولی ممکن است در قاعدهٔ جمجمه و در امتداد بخش پشتی نخاع نیز ایجاد شوند. سازمان بهداشت جهانی، مننژیوم‌ها را به سه درجهٔ بافت‌شناختی با افزایش میزان تهاجم تقسیم کرده است: درجهٔ I (خوش‌خیم)، درجهٔ II (آتیپیک)، و درجهٔ III (بدخیم).

بسیاری از مننژیوم‌ها به‌صورت تصادفی و پس از انجام تصویربرداری عصبی به‌دلایلی دیگر یافت می‌شوند. این تومورها ممکن است با سردرد، تشنج، یا اختلالات نورولوژیک کانونی تظاهر کنند، و در بررسی‌های تصویربرداری، دارای نمایی مشخص هستند که معمولاً شامل یک تومور خارج‌محوری است که از سخت‌شامه نشأت گرفته و تا حدی کلسیفیه است و مادهٔ حاجب را به‌شدت جذب می‌کند (شکل ۵-۱۱۸). این تومورها گهگاه ممکن است دارای یک دُم سخت‌شامه‌ای باشند که مشتمل است بر سخت‌شامهٔ ضخیم و طویل‌تر که همانند دُم از توده خارج شده است تشخیص افتراقی اصلی مننژیوم، متاستاز به سخت‌شامه است.

اگر مننژیوم، کوچک و بدون علامت باشد، هیچ مداخله‌ای ضروری نبوده و ضایعه را می‌توان با بررسی‌های متوالی MRI زیرنظر گرفت. ضایعات بزرگ‌تر و دارای علامت، باید برداشته شوند. اگر برداشت کامل تومور انجام شود، علاج قطعی صورت گرفته است. تومورهایی که به‌طور کامل برداشته نشوند، تمایل به عود دارند، هرچند میزان عود در تومورهای درجهٔ I می‌توانند بسیار آهسته باشد. برای تومورهایی که قابل برداشت نباشند، یا فقط بخشی از آنها را بتوان برداشت، پرتودرمانی با پرتو خارجی یا پرتو- جراحی استریوتاکتیک (SRS) ممکن است مفید باشد. این درمان‌ها ممکن است در بیمارانی که تومورشان پس از عمل جراحی عود کرده است نیز مفید باشند. در حال حاضر، اثربخش بودن شیمی‌درمانی و هورمون‌درمانی هنوز به‌اثبات نرسیده است.



شکل ۵-۱۱۸ تصویر MRI به‌روش T1 و پس از تزریق گادولینیوم، که مننژیوم‌هایی متعدد را در امتداد داس مغزی و قشر آهیانه‌ای سمت چپ نشان می‌دهد.

تومورهای نادری که به مننژیوم شباهت دارند عبارت‌اند از همانژیوپری‌سیتوم‌ها و تومورهای فیبروز منفرد. درمان این تومورها با انجام عمل جراحی و پرتودرمانی صورت می‌گیرد، ولی تمایل آنها برای عود به‌صورت موضعی یا دادن متاستازهای سیستمیک، بالاتر است.

شوانوم‌ها

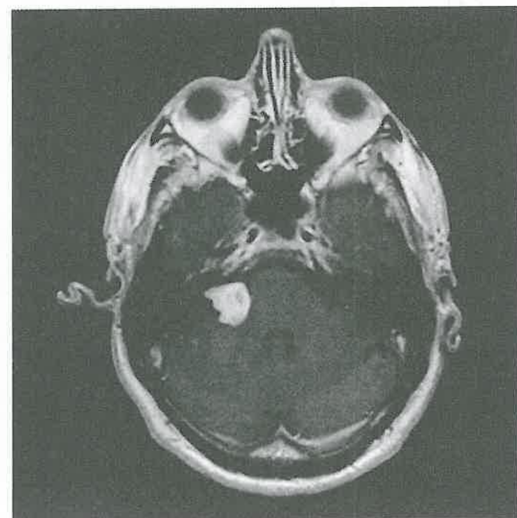
شوانوم‌ها، معمولاً تومورهای خوش‌خیمی هستند که از سلول‌های شوان ریشه‌های اعصاب نخاعی و جمجمه‌ای نشأت می‌گیرند. شایع‌ترین شوانوم‌ها که *شوانوم‌های دهلیزی* یا *نوروم‌های آکوستیک* نامیده می‌شوند، از بخش دهلیزی عصب هشتم جمجمه‌ای نشأت گرفته و حدود ۹ درصد تومورهای اولیهٔ مغز را تشکیل می‌دهند. در بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع ۲، میزان بروز شوانوم‌های دهلیزی بالا بوده و این تومورها اغلب دوطرفه هستند. شوانوم‌های نشأت گرفته از سایر اعصاب جمجمه‌ای، مانند عصب سه‌قلو (عصب پنجم جمجمه‌ای)، شیوع به‌مراتب کمتری دارند. نوروفیبروماتوز نوع ۱، با افزایش میزان بروز شوانوم‌های ریشه‌های اعصاب نخاعی همراه است.

شوانوم‌های دهلیزی ممکن است به‌صورت تصادفی در هنگام تصویربرداری عصبی یافت شده و یا آنکه با وزوز گوش، گیجی، کاهش شنوایی یک‌طرفهٔ پیشرونده، یا با شیوع کمتر، علایم ناشی از فشرده شدن ساقهٔ مغزی و مخچه تظاهر کنند.

این تومورها در MRI به‌صورت ضایعاتی دیده می‌شوند که مادهٔ حاجب را به‌شدت جذب کرده و مجرای شنوایی داخلی را گشاد می‌کنند و اغلب به زاویهٔ مخچه‌ای- پل مغزی گسترش می‌یابند (**شکل ۶-۱۱۸**). تشخیص افتراقی این تومورها، مننژیوم است. ضایعات بسیار کوچک و بدون علامت را می‌توان با انجام MRIهای متوالی، زیرنظر گرفت. ضایعات بزرگ‌تر باید با انجام عمل جراحی یا SRS درمان شوند. درمان بهینه، به اندازهٔ تومور، علایم ایجاد شده، و سلیقهٔ بیمار بستگی خواهد داشت. در بیماران مبتلا به شوانوم‌های دهلیزی کوچک که شنوایی‌شان نسبتاً سالم باقی مانده باشد، مداخلهٔ زودهنگام جراحی سبب افزایش احتمال حفظ قدرت شنوایی خواهد شد.

تومورهای هیپوفیز (فصل ۴۰۱e)

این تومورها، حدود ۹ درصد تومورهای اولیهٔ مغزی را تشکیل می‌دهند، و می‌توان آنها را به تومورهای دارای عملکرد و تومورهای فاقد عملکرد تقسیم کرد. تومورهای دارای عملکرد، معمولاً میکروآدنوم‌هایی (با قطر کمتر از ۱ سانتی‌متر) هستند که هورمون ترشح کرده و سندرم‌های اندوکرین اختصاصی ایجاد می‌کنند (مانند آکرومگالی در تومورهای مترشحهٔ هورمون رشد؛



شکل ۶-۱۱۸ تصویر MRI پس از تزریق گادولینیوم، که یک شوانوم دهلیزی را در سمت راست نشان می‌دهد. در این تصویر می‌توان دید که تومور، مجرای شنوایی داخلی را درگیر ساخته است.

سندرم کوشینگ در تومورهای مترشحهٔ هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک [ACTH]؛ و گالاکتوره، آمنوره، و نازایی در تومورهای مترشحهٔ پرولاکتین). تومورهای هیپوفیزی فاقد عملکرد معمولاً ماکروآدنوم‌هایی (با قطر بیش از ۱ سانتی‌متر) هستند که علایم را با واسطهٔ اثر توده‌ای ایجاد کرده، و سبب سردرد، اختلال بینایی (مانند همی‌آنوپی بای‌تمپورال)، و کم‌کاری هیپوفیز می‌شوند. تومورهای مترشحهٔ پرولاکتین، به‌خوبی به آگونیست‌های دوپامین مانند بروموکریپتین و کابرگولین پاسخ می‌دهند. سایر تومورهای هیپوفیز معمولاً مستلزم درمان به‌روش جراحی و گاهی پرتودرمانی یا پرتو- جراحی و هورمون‌درمانی هستند.

کرانیوفارنژیوم‌ها

کرانیوفارنژیوم‌ها، تومورهایی نادر، توپُر یا مختلط توپُر- کیستیک هستند که از بقایای کیسهٔ راتکه نشأت گرفته و معمولاً در بالای زین‌ترکی قرار دارند و به‌صورت ناکامل کلسیفیه می‌شوند. این تومورها توزیعی دو- نمایی دارند، و عمدتاً در کودکان رخ داده، ولی در بین سنین ۵۵ تا ۶۵ سالگی نیز ایجاد می‌شوند. کرانیوفارنژیوم‌ها با سردرد، اختلال بینایی، و اختلال رشد در کودکان و کم‌کاری هیپوفیز در بزرگسالان تظاهر می‌کنند. درمان آنها شامل جراحی، پرتودرمانی، یا ترکیبی از هر دو روش است.

سایر تومورهای خوش‌خیم

تومورهای نوراپیتلیومی دیس‌امبریوپلاستیک (DNTها)

این تومورها، تومورهای خوش‌خیم و فوق‌چادرینه‌ای هستند که معمولاً در قطعهٔ گیجگاهی قرار دارند؛ و اغلب در کودکان و بزرگسالان جوان دارای سابقهٔ طولانی تشنج ایجاد می‌شوند. برداشتن این تومورها به‌روش جراحی، سبب علاج قطعی می‌شود.

کیست‌های اپیدرموئید این کیست‌ها شامل اپیتلیوم سنگفرشی احاطه‌کنندهٔ یک کیست پُر از کراتین هستند؛ و معمولاً در زاویهٔ مخچه‌ای- پل مغزی و نیز نواحی داخل زین‌ترکی و بالای زین‌ترکی یافت می‌شوند. این کیست‌ها ممکن است با سردرد، اختلالات عصب جمجمه‌ای، تشنج، یا هیدروسفالی تظاهر کنند. در بررسی‌های تصویربرداری، ضایعاتی خارج‌محوری همراه با ویژگی‌هایی دیده می‌شوند که مشابه مایع مغزی- نخاعی بوده ولی میزان انتشار آنها محدود است. درمان آنها شامل برداشت به‌روش جراحی است.

کیست‌های درموئید کیست‌های درموئید نیز همانند کیست‌های اپیدرموئید، از سلول‌های اپیتلیومی باقی‌مانده در حین بسته شدن لولهٔ عصبی نشأت می‌گیرند. این کیست‌ها هم حاوی ساختمان‌های اپیدرمی و هم حاوی ساختمان‌های درمی مانند فولیکول‌های مو، غدد عرق، و غدد سباسه هستند. این تومورها برخلاف کیست‌های اپیدرموئید، معمولاً در خط وسط قرار دارند، و اغلب در حفرهٔ خلفی و به‌ویژه کرمینه، بطن چهارم، و انبارک بالای زین‌ترکی یافت می‌شوند. در نمای رادیوگرافی، کیست‌های اپیدرموئید شبیه به لیپوم‌ها هستند، و در MRI به روش T1، افزایش سیگنال و در MRI به روش T2، سیگنال‌هایی متغیر را نشان می‌دهند. کیست‌های درموئید علامت‌دار را می‌توان با انجام عمل جراحی درمان کرد.

کیست‌های کولوئید این کیست‌ها معمولاً از بخش قدامی بطن سوم نشأت گرفته و ممکن است با سردرد، هیدروسفالی، و بسیار به‌ندرت، با مرگ ناگهانی تظاهر کنند. برداشتن این تومورها به‌روش جراحی، سبب علاج قطعی بوده، یا آنکه ونتریکولوستومی بطن سوم می‌تواند سبب برطرف شدن هیدروسفالی انسدادی شده و درمان کافی باشد.

سندرم‌های عصبی- جلدی (فاکوماتوزها)

برخی از اختلالات ژنتیک، با ضایعات جلدی و افزایش خطر ابتلا به تومورهای مغزی مشخص می‌شوند. اکثر این اختلالات، به‌صورت اتوزومی غالب با میزان نفوذ متغیر به ارث می‌رسند.

نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1) (بیماری فون رکلینگ‌هاوزن)

NF1، نوعی اختلال اتوزومی غالب با میزان بروز تقریباً ۱ در ۳۰۰۰-۲۶۰۰ است. حدود نیمی از موارد این بیماری، جنبهٔ خانوادگی دارند؛ بقیهٔ موارد آن در اثر جهش‌های جدیدی ایجاد می‌شوند که در بیماران دارای والدین غیر مبتلا رخ می‌دهند. ژن *NF1* واقع بر روی کروموزوم 17q11.2، پروتئینی به‌نام نوروفیبرومین را رمزگردانی می‌کند؛ نوروفیبرومین، نوعی

پروتئین فعال‌کنندهٔ گوانوزین تری‌فسفاتاز (GTPase) است که پیام‌دهی از طریق مسیر ras را تنظیم می‌کند. جهش‌های ایجاد شده در *NF1* سبب ایجاد تعداد پرشماری از تومورهای دستگاه عصبی می‌شوند، از جمله نوروفیبروم‌ها، نوروفیبروم‌های شبکه‌مانند، گلیوم‌های عصب بینایی، آستروسیتوم‌ها، و منتژیوم‌ها. علاوه بر نوروفیبروم‌ها که به‌صورت تومورهای جلدی متعدد، نرم، و لاستیکی تظاهر می‌کنند، سایر تظاهرات NF1 عبارت‌اند از لکه‌های شیر- قهوه و کک‌ومک ناحیهٔ زیربغل. NF1 با هامارتوم‌های عنبیه (موسوم به ندول‌های لیش)، فئوکروموسیتوم، آرتروز کاذب استخوان درشت‌نی، اسکولیوز، صرع، و عقب‌ماندگی ذهنی نیز همراه است.

نوروفیبروماتوز نوع ۲ (NF2)

NF2 شیوع کمتری در مقایسه با NF1 داشته، و میزان بروز آن ۱ در ۴۰۰۰–۲۵۰۰۰ است، و نوعی اختلال اتوزومی غالب با قدرت نفوذ کامل قلمداد می‌شود. در NF2 نیز همانند NF1، حدود نیمی از موارد در اثر جهش‌های جدید ایجاد می‌شوند. ژن NF2 واقع بر روی *22q*، نوعی پروتئین سیتواسکلتی به‌نام مِرلین (moesin, ezrin, radixin-like protein) را رمزگردانی می‌کند که به‌عنوان نوعی سرکوب‌گر تومور عمل می‌کند. وجوه مشخصهٔ NF2 عبارت‌اند از شوانوم‌های دهلیزی دوطرفه در بیش از ۹۰ درصد بیماران، منتژیوم‌های متعدد، و آستروسیتوم‌ها و اپاندیموم‌های نخاع. درمان شوانوم‌های دهلیزی دوطرفه می‌تواند چالش‌برانگیز باشد، زیرا هدف، همانا حفظ قدرت شنوایی تا حداکثر زمان ممکن است. این بیماران ممکن است دچار شوانوماتوز منتشر (که می‌تواند اعصاب جمجمه‌ای، نخاعی، یا محیطی را درگیر سازد)، کدورت بخش زیرکپسولی خلفی عدسی، و هامارتوم‌های شبکیه نیز باشند.

توبروس اسکلروز (بیماری بورن‌ویل)

این بیماری نوعی اختلال اتوزومی غالب با میزان بروز حدود ۱ در ۱۰۰۰۰–۵۰۰۰ تولد زنده قلمداد می‌شود، و در اثر جهش‌هایی در یکی از دو ژن زیر ایجاد می‌گردد: ژن *TSC1* که بر روی کروموزوم 9q34 قرار داشته و پروتئینی به‌نام هامارتین را رمزگردانی می‌کند؛ یا ژن *TSC2*، که بر روی کروموزوم 16p13.3 قرار داشته و پروتئینی به‌نام توبرین را رمزگردانی می‌کند. هامارتین کمپلکسی را با توبرین تشکیل می‌دهد که سبب مهار پیام‌دهی سلولی از طریق mTOR می‌شود، به‌عنوان نوعی تنظیم‌کنندهٔ منفی چرخهٔ سلولی عمل می‌کند. بیماران مبتلا به توبروس اسکلروز ممکن است دچار تشنج، عقب‌ماندگی ذهنی، آدنوما سباسوم (آنژیوفیبروم‌های صورت)، لکهٔ شاگرین، ماکول‌های هیپوملانوتیک، فیبروم‌های اطراف ناخن، آنژیومیولیپوم‌های کلیوی، و رابدومیوم‌های قلبی باشند. میزان بروز ندول‌های زیر اپاندیمی، توبرهای قشری، و آستروسیتوم‌های سلول غول‌آسای زیر اپاندیمی (SEGA) در این بیماران افزایش می‌یابد. بیماران معمولاً برای کنترل تشنج، نیازمند تجویز داروهای ضد تشنج هستند. SEGAها همواره به مداخلهٔ درمانی نیاز ندارند، ولی اثربخش‌ترین درمان، تجویز مهارکننده‌های mTOR یعنی سیرولیموس یا اِورولیموس است که هم سبب کاهش تشنج و هم سبب کاهش اندازهٔ SEGA می‌شوند.

تومورهای متاستاتیک به مغز

متاستازهای مغزی از انتشار خونی نشأت گرفته و در اغلب موارد از تومور اولیهٔ ریه ناشی شده یا با متاستازهای ریوی همراه هستند. اکثر متاستازها در پیوستگاه مادهٔ خاکستری- مادهٔ سفید و در نقطهٔ عطف توزیع در مغز رخ می‌دهند، یعنی در همان محلی که سلول‌های توموری داخل‌عروقی، وارد شریانچه‌های انتهایی می‌شوند. نحوهٔ توزیع متاستازها در داخل مغز، تقریباً متناسب با جریان خون است، به‌طوری‌که حدود ۸۵ درصد کل متاستازها، فوق‌چادرینه‌ای بوده و ۱۵ درصد آنها در حفرهٔ خلفی رخ می‌دهند. شایع‌ترین منشأ متاستازهای مغزی، عبارت‌اند از کارسینوم‌های ریه و پستان؛ ملانوم با بالاترین تمایل به متاستاز به مغز همراه است، به‌طوری‌که در کالبدشکافی، در ۸۰ درصد این بیماران مشاهده می‌شود (جدول ۳-۱۱۸). سایر انواع تومورها مانند کارسینوم تخمدان و مری به‌ندرت به مغز متاستاز می‌دهند. سرطان پستان و پروستات، تمایل دارند به سخت‌شامه نیز متاستاز دهند، و می‌توانند منتژیوم را تقلید کنند. متاستاز بدخیمی‌های خونی و نیز سرطان‌های پستان و ریه به لپتومننژ، شایع هستند. فشرده‌شدن نخاع، عمدتاً در بیماران مبتلا به سرطان پروستات و پستان رخ می‌دهد، یعنی همان تومورهایی که تمایل فراوانی دارند به اسکلت محوری بدن متاستاز دهند.

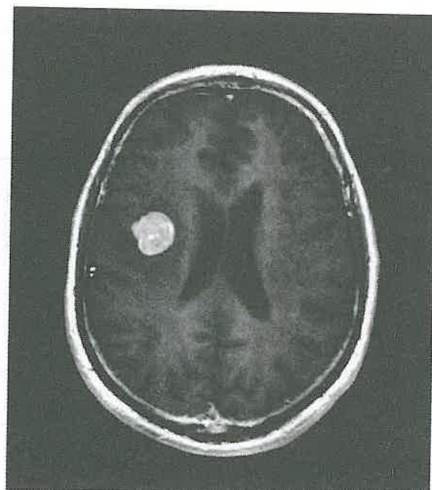
تشخیص متاستازها

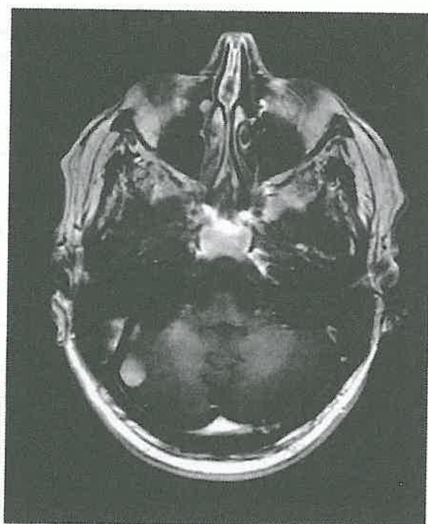
بهترین روش برای مشاهدهٔ متاستازها، انجام MRI است؛ و

جدول ۳-۱۱۸ فراوانی متاستاز تومورهای اولیهٔ شایع به دستگاه عصبی

	مغز ٪	لپتومننژ ٪	فشرده‌شدن نخاع اپیدورال ٪
ریه	۴۱	۱۷	۱۵
پستان	۱۹	۵۷	۲۲
ملانوم	۱۰	۱۲	۴
پروستات	۱	۱	۱۰
دستگاه گوارش	۷	—	۵
کلیه	۳	۲	۷
لنفوم	<۱	۱۰	۱۰
سارکوم	۷	۱	۹
غیره	۱۱	—	۱۸

معمولاً به‌صورت ضایعاتی با حدود کاملاً مشخص دیده می‌شوند **(شکل ۷-۱۱۸)**. میزان ادم اطراف ضایعه می‌تواند بسیار متغیر باشد، به‌طوری‌که ضایعات بزرگ، حداقل ادم را ایجاد کرده و گاهی ضایعاتی بسیار کوچک سبب ایجاد ادم وسیع می‌شوند. جذب مادهٔ حاجب می‌تواند به‌صورت حلقه‌ای یا به‌صورت منتشر رخ دهد. گهگاه، متاستازهای درون‌جمجمه‌ای خونریزی خواهند کرد؛ اگرچه ملانوم، سرطان تیروئید، و سرطان کلیه بیشترین تمایل به خونریزی را دارند، ولی شایع‌ترین علت متاستاز خونریزی‌دهنده، سرطان ریه است زیرا اکثریت متاستازهای مغزی را تشکیل می‌دهد. نمای رادیوگرافیک متاستاز مغزی، غیر اختصاصی بوده، و ضایعاتی با نمایی مشابه ممکن است در اثر عفونت (و از جمله آبسه‌های مغزی) و نیز ضایعات میلین‌زدا، سارکوئیدوز، نکروز ناشی از پرتوتابی در بیماری که قبلاً تحت درمان بوده است، یا تومور اولیهٔ مغزی که می‌تواند دومین بدخیمی در بیمار مبتلا به سرطان سیستمیک باشد، رخ دهند. مع‌هذا، در اکثر بیماران، بیوپسی به‌ندرت ضرورت می‌یابد، زیرا تصویربرداری به‌تنهایی، ضمن توجه به وضعیت بالینی مربوطه، معمولاً کافی است. این همان تابلوی بالینی اغلب بیماران مبتلا به متاستازهای مغزی است، زیرا آنان دچار نوعی سرطان سیستمیک شناخته‌شده هستند. مع‌هذا، در قریب به ۱۰ درصد بیماران، نوعی سرطان سیستمیک ممکن است به همراه متاستاز مغزی وجود داشته باشد، و اگر یک ناحیهٔ سیستمیک قابل





شکل ۷-۱۱۸ **تصویر MRI به‌روش T1 و پس از تزریق گادولینیوم، که متاستازهای مغزی متعدد ناشی از سرطان سلول کوچک ریه را نشان می‌دهد و قطعهٔ پیشانی نیمکرهٔ سمت راست (*A*) و مخچهٔ سمت راست (*B*) را درگیر ساخته‌اند. به الگوی منتشر جذب مادهٔ حاجب و عدم وجود نکروز مرکزی توجه کنید.**

دسترس برای انجام بیوپسی وجود نداشته باشد، آنگاه باید ضایعهٔ مغزی را برای رسیدن به تشخیص، از بدن بیمار خارج کرد.

درمان **تومورهای متاستاتیک به مغز**

درمان قطعی

در اغلب موارد، تعداد و محل متاستازهای مغزی، تعیین‌کنندهٔ گزینه‌های درمانی هستند. وضعیت کلی بیمار و میزان تحت‌کنترل بودن بیماری سیستمیک مربوطه (خواه در شرایط فعلی و خواه به‌صورت بالقوه) نیز عوامل تعیین‌کنندهٔ اصلی در این میان به‌شمار می‌روند. متاستازهای مغزی در قریب به نیمی از بیماران، منفرد بوده و در نیم دیگر آنان، متعدد هستند.

پرتودرمانی

درمان استاندارد برای متاستازهای مغزی، پرتودرمانی کل مغز (WBRT) بوده است که معمولاً با دوز کلی ۳۰۰۰Gy در ۱۰ بخش منقسم انجام می‌شود. این روش سبب تسکین سریع شده، و حدود ۸۰ درصد بیماران با تجویز گلوکوکورتیکوئیدها و پرتودرمانی بهبود می‌یابند؛ ولی علاج قطعی قلمداد نمی‌شود. میانهٔ بقا تنها حدود ۶-۴ ماه است. به‌تازگی، SRS که از طریق روش‌های گوناگونی و از جمله چاقوی گاما، شتاب‌دهندهٔ خطی، پرتو پروتونی، و چاقوی سایبری انجام می‌پذیرد، همگی می‌توانند دوزهای کاملاً متمرکزی از پرتودرمانی را معمولاً در قالب یک بخش واحد، به بیمار ارائه دهند. SRS می‌تواند ضایعات قابل‌مشاهده را به‌نحوی اثربخش، استریل کرده و در قریب به ۹۰-۸۰ درصد بیماران، بیماری موضعی را کنترل کند. به‌علاوه، برخی بیماران به دنبال استفاده از روش SRS، علاج قطعی از متاستازهای مغزی خود را تجربه کرده‌اند، درحالی‌که این امر در مورد WBRT، بسیار نادر است. مع‌هذا، از SRS تنها می‌توان برای ضایعاتی با قطر حداکثر ۳ سانتی‌متر استفاده کرد و باید آن را فقط در بیمارانی با یک تا سه متاستاز به‌کار بُرد. افزودن WBRT به SRS، سبب بهبود کنترل بیماری در دستگاه عصبی شده، ولی سبب افزایش طول مدت بقا نمی‌شود.

جراحی

نتایج کارآزمایی‌های شاهددار تصادفی نشان داده‌اند که برداشتن یک متاستاز مغزی واحد به‌روش جراحی و سپس انجام WBRT، با نتایج بهتری در مقایسه با انجام WBRT به‌تنهایی همراه است. برداشتن دو ضایعه یا یک ضایعهٔ علامت‌دار واحد، به‌ویژه اگر بر سیستم بطنی فشار وارد آورده باشند نیز می‌تواند مفید واقع شود. این امر به‌ویژه در مورد بیمارانی صدق می‌کند که دچار ضایعاتی بسیار مقاوم به پرتودرمانی مانند کارسینوم کلیه هستند. برداشت به‌روش جراحی، می‌تواند بهبود علامتی سریع و افزایش طول مدت بقا را به‌ارمغان آورد. اگر WBRT پس از برداشتن کامل متاستاز مغزی انجام گیرد، سبب کنترل بهتر بیماری خواهد شد، ولی طول مدت بقا را افزایش نخواهد داد.

شیمی‌درمانی

شیمی‌درمانی به‌ندرت برای متاستازهای مغزی مفید واقع می‌شود. متاستازهای ناشی از برخی انواع خاص تومور که حساسیت بالایی نسبت به شیمی‌درمانی دارند، مانند تومورهای سلول زایا یا سرطان سلول کوچک ریه، ممکن است به رژیم‌های شیمی‌درمانی انتخاب شده برحسب نوع بدخیمی زمینه‌ای، پاسخ دهند. امروزه داده‌های فزاینده‌ای وجود دارند که نشان می‌دهند متاستازهای مغزی به شیمی‌درمانی و از جمله به درمان هدفمند با مولکول‌های کوچک پاسخ می‌دهند (البته مشروط بر آنکه ضایعهٔ مورد نظر، حاوی هدف مربوطه باشد). بهترین نمونهٔ این روش در آن دسته از بیماران مبتلا به سرطان ریه مشاهده شده است که دارای جهش‌هایی در EGFR هستند که آنان را نسبت به مهارکننده‌های EGFR حساس می‌کنند. ترکیبات ضد رگ‌زایی مانند بواسیزوماب نیز ممکن است در درمان متاستازهای دستگاه عصبی مرکزی مفید واقع شوند.

متاستازهای لپتومننژی

متاستازهای لپتومننژی، با نام مننژیت کارسینوماتو، کارسینوماتوی مننژی، یا در مورد برخی تومورهای خاص، مننژیت لوکمیک یا لنفوماتو نیز خوانده می‌شوند. در بین بدخیمی‌های خونی، لوکمی حاد شایع‌ترین بدخیمی است که به

فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای متاستاز می‌دهد، و در بین لنفوم‌ها نیز لنفوم‌های منتشر مهاجم نیز می‌توانند به فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای متاستاز دهند. در بین تومورهای توپُر، ملانوم و کارسینوم‌های پستان و ریه بیش از بقیه به این روش گسترش می‌یابند. سلول‌های توموری از طریق گردش خون شریانی یا گهگاه از طریق جریان پس‌گرا در سیستم‌های وریدی که متاستازها را در طول جمجمه یا در طول ستون فقرات استخوانی تخلیه می‌کنند، به فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای می‌رسند. به‌علاوه، متاستازهای لپتومننژی ممکن است به‌صورت پیامد مستقیم متاستازهای مغزی قبلی ایجاد شده و می‌توانند در قریب به ۴۰ درصد بیمارانی که متاستاز از مخچهٔ آنان خارج شده است، ایجاد شوند.

ویژگی‌های بالینی

وجوه مشخصهٔ بالینی متاستازهای لپتومننژی، عبارت‌اند از نشانه‌ها و علایمی در سطوح مختلف و در امتداد محور عصبی. در این میان، ممکن است ترکیبی از رادیکولوپاتی‌های کمری و گردنی، نوروپاتی‌های جمجمه‌ای، تشنج، سردرگمی، و انسفالوپاتی ناشی از هیدروسفالی یا افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای وجود داشته باشند. اختلالات کانونی مانند همی‌پارزی یا آفازی به‌ندرت در اثر متاستازهای لپتومننژی ایجاد می‌شوند، مگر آنکه ارتشاح مستقیم مغزی وجود داشته باشد، و این اختلالات بیشتر به‌همراه ضایعات مغزی هم‌زمان دیده می‌شوند. درد اندام که به‌تازگی و در بیماران مبتلا به سرطان پستان، سرطان ریه، یا ملانوم ایجاد شده باشد، باید بلادرنگ احتمال گسترش به لپتومننژ را در ذهن پزشک مطرح سازد.

تشخیص آزمایشگاهی و تصویربرداری

تشخیص متاستازهای لپتومننژی بسیار چالش‌برانگیز است، زیرا شناسایی سلول‌های توموری در داخل بخش تحت‌عنکبوتیه‌ای می‌تواند اقدامی دشوار باشد. در مواردی که در تصویربرداری از مغز به‌روش MRI، ندول‌های توموری واضحی در مجاورت دُم اسب یا نخاع وجود داشته باشند، اعصاب جمجمه‌ای مادهٔ حاجب را جذب کنند، یا جذب مادهٔ حاجب توسط بخش تحت‌عنکبوتیه‌ای وجود داشته باشد، تشخیص قطعی داده خواهد شد (شکل ۸-۱۱۸). در قریب به ۷۵ درصد بیماران، تصویربرداری، تشخیص را مسجل می‌سازد، و نتیجهٔ آن در



A



B

شکل ۸-۱۱۸ تصویر MRI پس از تزریق گادولینیوم، که متاستازهای لپتومننژی وسیع ناشی از سرطان پستان را نشان می‌دهد. ندول‌هایی در امتداد سطح پشتی نخاع (*A*) و دُم اسب (*B*) دیده می‌شوند.

بیماران دچار تومورهای توپُر، بیشتر مثبت خواهد شد. مشاهدهٔ سلول‌های توموری در مایع مغزی- نخاعی (CSF)، تشخیص را قطعی کرده و اغلب استاندارد طلایی قلمداد می‌شود. مع‌هذا، بررسی سیتولوژیک CSF به‌دنبال نخستین پونکسیون کمری، تنها در ۵۰ درصد بیماران مثبت بوده و حتی پس از تهیهٔ سه نمونه CSF نیز ۱۰ درصد بیماران تشخیص داده نمی‌شوند.

بررسی سیتولوژیک CSF بیشترین کارایی را در بدخیمی‌های خونی دارد. از اختلالات CSF همراه می‌توان به افزایش غلظت پروتئین و افزایش شمارش گلبول‌های سفید اشاره کرد. هیپوگلیکوراشی در کمتر از ۲۵ درصد بیماران مشاهده شده، ولی وجود آن به تشخیص کمک می‌کند. شناسایی نشانگرهای توموری یا تأیید تکثیر دودمانی در سطح مولکولی با استفاده از شیوه‌هایی مانند سلول‌سنجی جریانی در داخل CSF نیز می‌تواند تشخیص قطعی را به‌ارمغان آورد. نشانگرهای توموری معمولاً برای تومورهای توپُر، اختصاصی بوده، و نشانگرهای کروموزومی یا مولکولی، در بیمارانی مفید واقع می‌شوند که به بدخیمی‌های خونی مبتلا هستند. فن‌آوری‌های نوین مانند به‌دام انداختن سلول‌های نادر، می‌توانند به‌شناسایی سلول‌های توموری در داخل CSF کمک کنند.

درمان متاستازهای لپتومننژی

درمان متاستازهای لپتومننژی، تسکینی است زیرا هیچ‌گونه علاج قطعی وجود ندارد. پرتودرمانی به مناطق درگیر که سبب ایجاد علایم شده‌اند، مانند قاعدهٔ جمجمه در صورت وجود نوروپاتی جمجمه‌ای، می‌تواند سبب تسکین درد شده و گاهی نیز عملکرد را بهبود بخشد. پرتودرمانی به کل محور عصبی دارای توکسیسیتهٔ بسیار همراه با سرکوب مغز استخوان و تحریک گوارشی بوده و اثربخشی آن نیز محدود است. شیمی‌درمانی سیستمیک با ترکیباتی که می‌توانند از سد خونی- CSF عبور کنند، می‌تواند مفید واقع شود. از سوی دیگر، شیمی‌درمانی داخل‌تکال می‌تواند مؤثر باشد (به‌ویژه در بدخیمی‌های خونی). انجام این روش از طریق کانولای داخل‌بطنی (مخزن اومایا)، با نتیجهٔ بهتری در مقایسه با انجام آن از طریق پونکسیون کمری همراه است. چند داروی معدود را می‌توان بدون هیچ‌گونه خطر، به‌داخل فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای تزریق کرد، و طیف فعالیت ضد توموری آنها محدود است، که همین امر شاید علت پاسخ نسبتاً ضعیف بیماران به این رویکرد باشد. به‌علاوه، اختلال در دینامیک جریان CSF می‌تواند رسیدن دارو به داخل فضای تکال را مختل سازد. عمل جراحی، نقش محدودی در درمان متاستازهای لپتومننژی دارد، ولی قرار دادن شانت بطنی- صفاقی می‌تواند سبب کاهش فشار درون‌جمجمه‌ای افزایش یافته شود؛ مع‌هذا، باعث اختلال در رسیدن شیمی‌درمانی به‌داخل CSF می‌شود.

متاستاز اپیدورال

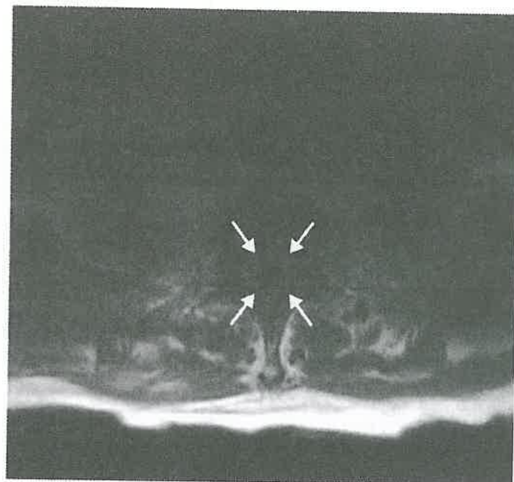
متاستاز اپیدورال در ۵-۳ درصد بیماران مبتلا به بدخیمی سیستمیک رخ داده و به فشردن نخاع یا دُم اسب، سبب ایجاد اختلالات نورولوژیک می‌شود. شایع‌ترین سرطان‌هایی که به فضای اپیدورال متاستاز می‌دهند، بدخیمی‌هایی هستند که به استخوان گسترش می‌یابند، مانند بدخیمی‌های پستان و پروستات. لنفوم می‌تواند سبب درگیری استخوان و فشرده شدن نخاع یا دُم اسب شود، ولی می‌تواند به سوراخ‌های بین‌مُهره‌ای تهاجم کرده و بدون تخریب استخوان، سبب فشرده شدن نخاع شود. نخاع سینه‌ای، شایع‌ترین محل درگیر بوده و پس از آن، نخاع کمری و سپس گردنی قرار دارند.

ویژگی‌های بالینی

کمردرد، علامتی است که تقریباً تمامی بیماران مبتلا به متاستاز اپیدورال با آن مراجعه می‌کنند؛ این درد ممکن است چند هفته یا چند ماه پیش از یافته‌های نورولوژیک ایجاد شود؛ در نقطهٔ مقابل، در آرتریتی اغلب با دراز کشیدن بهبود می‌یابد. ضعف اندام تحتانی و اختلال عملکرد حسی، هر یک در قریب به ۵۰ درصد بیماران دیده می‌شوند. مشکلات اسفنکتری در قریب به ۲۵ درصد بیماران در هنگام مطرح شدن تشخیص، وجود دارند.

تشخیص

تشخیص قطعی این متاستازها با تصویربرداری داده شده، و بهترین تست در این میان، MRI کل ستون فقرات است (شکل ۹-۱۱۸). برای شناسایی ضایعات نخاعی یا اپیدورال، تزریق مادهٔ حاجب ضرورتی ندارد. تمامی بیماران مبتلا به سرطان که از کمردرد شدید رنج می‌برند، باید به‌وسیلهٔ MRI بررسی شوند. عکس‌های رادیوگرافی ساده، اسکن استخوان، یا حتی سی‌تی‌اسکن می‌توانند متاستاز به استخوان‌ها را نشان دهند، ولی فقط MRI است که می‌تواند حدود تومور اپیدورال را به‌نحوی قابل اعتماد مشخص سازد. برای بیمارانی که



شکل ۹-۱۱۸ تصویر MRI به‌روش T1 و پس از تزریق گادولینیوم، که تومور اپیدورال پیرامونی ناشی از سرطان مری در اطراف نخاع سینه‌ای را نشان می‌دهد.

نمی‌توانند تحت MRI قرار گیرند، سی‌تی‌میلوگرافی باید انجام شود تا محدودهٔ فضای اپیدورال مشخص گردد. تشخیص افتراقی تومور اپیدورال شامل آبسهٔ اپیدورال، هماتوم‌های حاد یا مزمن، و به‌ندرت، خونسازی خارج مغز استخوان است.

درمان متاستاز اپیدورال

متاستاز اپیدورال مستلزم درمان فوری است. پژوهشگران در یک کارآزمایی شاهددار تصادفی، نشان دادند که برداشتن متاستاز به‌روش جراحی و سپس پرتودرمانی، با نتایج بهتری در مقایسه با پرتودرمانی به‌تنهایی همراه است. مع‌هذا، بیماران باید قادر باشند عمل جراحی را تحمل کنند، و عمل جراحی انتخابی در این میان، عبارت است از برداشت کامل توده، که معمولاً در بخش قدامی کانال نخاعی قرار داشته، و نیازمند استفاده از یک رویکرد وسیع و برداشت وسیع است. در غیر این‌صورت، پرتودرمانی پایه و اساس درمان بوده و می‌تواند برای بیماران مبتلا به تومورهای حساس به پرتوتابی (مانند لنفوم) یا برای بیمارانی که نمی‌توانند تحت عمل جراحی قرار گیرند، به‌کار رود. شیمی‌درمانی به‌ندرت برای متاستاز اپیدورال استفاده می‌شود، مگر آنکه بیمار حداقل اختلال نورولوژیک را داشته یا هیچ اختلال نورولوژیکی نداشته و به نوعی تومور بسیار حساس به شیمی‌درمانی مانند لنفوم یا ژرمینوم مبتلا باشد. اگر بیماران پیش از ایجاد اختلال شدید نورولوژیک درمان شوند، معمولاً حال عمومی مناسبی را تجربه خواهند کرد. میزان بهبود پس از پاراپارزی، متعاقب عمل جراحی بیشتر از میزان آن متعاقب پرتودرمانی به‌تنهایی است، ولی اگر تومور متاستاتیک، گسترده باشد، میزان بقا اغلب کوتاه خواهد بود.

توکسیسیتهٔ نورولوژیک ناشی از درمان

توکسیسیتهٔ ناشی از پرتودرمانی

پرتودرمانی می‌تواند انواع گوناگونی از توکسیسیته‌ها را در دستگاه عصبی مرکزی ایجاد کند. این توکسیسیته‌ها معمولاً بر اساس ارتباطشان با زمان انجام پرتودرمانی توصیف می‌شوند: حاد (ظرف مدت چند روز پس از پرتودرمانی)؛ تأخیری زودرس (چند ماه)؛ یا تأخیری دیررس (چند سال). به‌طور کلی، سندرم‌های حاد و تأخیری زودرس، برطرف شده و سبب ایجاد اختلالات پایدار نمی‌شوند، درحالی‌که توکسیسیته‌های تأخیری دیررس، معمولاً دائمی بوده و گاهی ماهیتی پیشرونده دارند.

توکسیسیتهٔ حاد توکسیسیتهٔ حاد مغزی معمولاً در حین پرتودرمانی به مغز رخ می‌دهد. پرتودرمانی می‌تواند سبب مختل شدن موقت سد خونی- مغزی شده و به افزایش ادم و افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای منجر شود. این حالت معمولاً به‌صورت سردرد، بی‌حالی، تهوع، و استفراغ تظاهر کرده و می‌توان آن را با تجویز گلوکوکورتیکوئیدها هم پیشگیری و هم درمان کرد. هیچ‌گونه توکسیسیتهٔ پرتودرمانی حادی که بر نخاع تأثیر گذارد، وجود ندارد.

توکسیسیتهٔ تأخیری زودرس توکسیسیتهٔ تأخیری زودرس معمولاً چند هفته تا چند ماه پس از پایان پرتوتابی به جمجمه بروز کرده و احتمالاً در اثر میلین‌زدایی کانونی ایجاد می‌شود. این نوع توکسیسیته می‌تواند بدون علامت بوده و یا به‌شکل تشدید یا ظهور مجدد اختلال نورولوژیک قبلی تظاهر

کند. گاهی اوقات، ضایعه‌ای که مادهٔ حاجب را جذب می‌کند، ممکن است در MRI یا سی‌تی‌اسکن دیده شود و قادر است تابلوی توموری را تقلید کند که بیمار برای آن تحت پرتودرمانی قرار گرفته است. برای بیماران مبتلا به گلیوم بدخیم، این را «پیشرفت کاذب» توصیف کرده‌اند، زیرا در تصاویر MRI، شبیه به عود تومور بوده ولی در عمل، بیانگر وجود التهاب و بقایای نکروتیک ناشی از درمان اثربخش هستند. در مواردی که شیمی‌درمانی (و به‌ویژه تِموزولومید) به‌طور هم‌زمان با پرتودرمانی انجام می‌گیرد، این وضعیت با شیوع بیشتری مشاهده می‌شود. پیشرفت کاذب می‌تواند به‌خودی‌خود برطرف شده و یا چنانچه بسیار علامت‌دار باشد، نیازمند برداشت به‌روش جراحی باشد. شکل نادری از توکسیسیتهٔ تأخیری زودرس، همانا سندرم خواب‌آلودگی است که عمدتاً در کودکان رخ داده و با خواب‌آلودگی شدید مشخص می‌شود.

در نخاع، توکسیسیتهٔ پرتودرمانی تأخیری زودرس به‌صورت علامت لِرمیت همراه با پارستزی اندام‌ها یا در امتداد ستون فقرات در هنگامی که بیمار گردن خود را خم می‌کند، تظاهر می‌نماید. اگرچه این وضعیت، بیمار را به‌وحشت می‌اندازد، ولی خوش‌خیم بوده، به‌خودی‌خود برطرف می‌شود، و از وجود مشکلات جدی‌تر حکایت ندارد.

توکسیسیتهٔ تأخیری دیررس

توکسیسیته‌های تأخیری دیررس، جدی‌ترین نوع توکسیسیته‌ها هستند، زیرا اغلب برگشت‌ناپذیر بوده و سبب ایجاد اختلالات نورولوژیک شدید می‌شوند. در مغز، توکسیسیته‌های دیررس به‌شکل‌های مختلفی دیده می‌شوند که شایع‌ترین آنها عبارت‌اند از نکروز ناشی از پرتوتابی و لُکوانسفالوپاتی. نکروز ناشی از پرتوتابی عبارت است از یک تودهٔ کانونی از بافت نکروتیک که در MRI یا سی‌تی‌اسکن، مادهٔ حاجب را به‌خود جذب کرده و می‌تواند با ادم قابل‌ملاحظه‌ای همراه باشد. این نما ممکن است شبیه به پیشرفت کاذب به‌نظر برسد ولی چند ماه تا چند سال پس از پرتوتابی دیده می‌شود و همواره علامت‌دار است. نشانه‌ها و علایم بالینی مربوطه عبارت‌اند از تشنج و یافته‌های مشاهده شده در یک سمت که قابل انتساب به محل تومور نکروتیک مربوطه هستند. این نکروز به‌دلیل تأثیر پرتودرمانی بر روی عروق مغزی و در نتیجه نکروز فیبرینوئید و انسداد عروق خونی ایجاد می‌شود، و در تصاویر رادیوگرافی ممکن است نمای خودِ تومور را تقلید کند، ولی برخلاف تومور، معمولاً در اسکن PET هیپومتابولیک بوده و در توالی‌های MR خونرسانی نیز کاهش خونرسانی را نشان می‌دهد. تشخیص و درمان این نکروز ممکن است مستلزم برداشت ضایعه به‌روش جراحی باشد، مگر آنکه بتوان آن را با گلوکورتیکوئیدها درمان کرد. گزارش‌های نادری از بهبود نکروز به‌دنبال تجویز اکسیژن هیپرباریک یا داروهای ضد انعقادی وجود دارند، ولی مفیدبودن این رویکردها، مورد سؤال است.

لُکوانسفالوپاتی بیشتر پس از WBRT دیده می‌شود تا پس از RT کانونی. درتوالی‌های MR به‌روش T2 یا FLAIR، افزایش سیگنال به‌صورت منتشر در سرتاسر مادهٔ سفید نیمکرهٔ مغزی دیده می‌شود که اغلب دوطرفه و متقارن است. معمولاً نیز افزایش سیگنال در اطراف بطن‌ها غالب بوده که می‌تواند با آتروفی و بزرگی بطن‌ها همراه باشد. بیماران به‌لحاظ بالینی، دچار اختلال شناخت، اختلال در راه‌رفتن، و پس از مدتی بی‌اختیاری ادرار می‌شوند، که همگی آنها ممکن است در طول زمان پیشرفت کنند. این علایم، همان علایم هیدروسفالی با فشار طبیعی را تقلید می‌کنند، و قرار دادن شنت بطنی- صفاقی، می‌تواند عملکرد را در برخی بیماران بهبود بخشد ولی نمی‌تواند اختلالات مربوطه را به‌طور کامل برطرف سازد. افزایش سن، از عوامل خطرساز لُکوانسفالوپاتی بوده، ولی عامل خطرسازی برای نکروز ناشی از پرتوتابی قلمداد نمی‌شود. به‌نظر می‌رسد که نکروز به نوعی استعداد زمینه‌ای وابسته باشد که هنوز شناخته نشده است.

از دیگر توکسیسیته‌های نورولوژیک دیررس می‌توان به اختلال عملکرد غدد درون‌ریز اشاره کرد (البته چنانچه غدهٔ هیپوفیز یا هیپوتالاموس تحت پرتودرمانی قرار گرفته باشد). نئوپلاسم ناشی از پرتوتابی می‌تواند چندین سال پس از پرتودرمانی جهت درمان تومور قبلی دستگاه عصبی مرکزی یا سرطان سر و گردن رخ دهد؛ تشخیص دقیق، مستلزم بیوپسی یا برداشت به‌روش جراحی است. به‌علاوه، پرتودرمانی سبب تسریع آترواسکلروز شده، و می‌تواند سبب ایجاد سکتهٔ مغزی در اثر بیماری عروقی درون‌جمجمه‌ای یا پلاک کاروتید ناشی از پرتوتابی به گردن شود.

دستگاه عصبی محیطی در برابر توکسیسیته‌های ناشی از پرتودرمانی نسبتاً مقاوم است. اعصاب محیطی به‌ندرت تحت‌تأثیر پرتودرمانی قرار می‌گیرند، ولی شبکهٔ عصبی در این میان آسیب‌پذیرتر است. آسیب شبکهٔ عصبی، در شاخه‌های

شبکهٔ بازویی شایع‌تر از شاخه‌های شبکهٔ لگنی دیده می‌شود. این نوع آسیب را باید از پیشرفت تومور به‌داخل شبکهٔ عصبی افتراق داد، که بدین منظور معمولاً از تصویربرداری ناحیهٔ مبتلا به‌روش MRI یا سی‌تی‌اسکن و یا انجام PETاسکن استفاده می‌شود و توموری که در ناحیهٔ مورد نظر ارتشاح یافته است را نشان می‌دهد. به‌لحاظ بالینی، پیشرفت تومور معمولاً دردناک بوده، درحالی‌که آسیب شبکهٔ عصبی ناشی از پرتودرمانی بدون درد است. همراهی لنف‌ادم اندام مبتلا با آسیب شبکهٔ عصبی ناشی از پرتوتابی نیز بسیار شایع است. در هر دو نوع آسیب شبکهٔ عصبی، ضعف و اختلال در حس دیده می‌شود.

توکسیسیتهٔ ناشی از شیمی‌درمانی

نوروتوکسیسیته، پس از سرکوب مغز استخوان، در ردهٔ دوم توکسیسیتهٔ محدودکنندهٔ دوز ترکیبات شیمی‌درمانی قرار دارد (جدول ۴-۱۱۸). شیمی‌درمانی سبب ایجاد نوروپاتی محیطی ناشی از چند ترکیب رایج می‌شود، و نوع نوروپاتی حاصله می‌تواند بسته به نوع داروی تجویز شده، متفاوت باشد. وین‌کریستین سبب ایجاد پارستزی شده ولی اختلال حسی مختصری را ایجاد می‌کند، و با اختلال عملکرد حرکتی، اختلال سیستم خودمختار (اغلب ایلئوس)، و به‌ندرت اختلال عصب جمجمه‌ای همراه است. سیس‌پلاتین سبب ایجاد اختلال حسی در رشته‌های عصبی ضخیم و در نتیجه آتاکسی حسی شده، ولی اختلال حسی مختصری را ایجاد می‌کند، ولی هیچ‌گونه ضعفی را پدید نمی‌آورد. تاکسان‌ها نیز سبب ایجاد نوروپاتی عمدتاً حسی می‌شوند. ترکیباتی مانند بورتزومیب و تالیدومید نیز سبب ایجاد نوروپاتی می‌شوند.

انسفالوپاتی و تشنج، توکسیسیته‌های شایع ناشی از داروهای شیمی‌درمانی هستند. ایفوسفامید می‌تواند سبب ایجاد انسفالوپاتی شدید شود، که با قطع دارو و استفاده از متیلن‌بلو برای بیماران دچار ابتلای شدید، برگشت‌پذیر است. فلودارابین نیز سبب انسفالوپاتی کلی شدید شده که می‌تواند دایمی باشد. بواسیزوماب و سایر ترکیبات ضد VEGF، می‌توانند سبب ایجاد سندرم انسفالوپاتی برگشت‌پذیر خلفی شوند. سیس‌پلاتین می‌تواند سبب کاهش شنوایی و با شیوعی کمتر، اختلال عملکرد دهلیزی شود. ایمنی‌درمانی با آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی ضد CTLA-4 مانند ایپیلی‌موماب می‌تواند سبب ایجاد نوعی التهاب هیپوفیز خود-ایمنی شود.

جدول ۴-۱۱۸ نشانه‌های نورولوژیک ناشی از ترکیباتی که به‌طور رایج برای بیماران دچار سرطان تجویز می‌شوند

انسفالوپاتی حاد (دلیریوم)	تشنج
متوتروکسات (داخل‌تکال، داخل‌وریدی با دوز بالا)	متوتروکسات
سیس‌پلاتین	اتوپوزاید (با دوز بالا)
وین‌کریستین	سیس‌پلاتین
آسپاراژیناز	وین‌کریستین
پروکاربازین	آسپاراژیناز
۵- فلورواوراسیل (± لوامیزول)	نیتروژن موستارد
سیتارابین (با دوز بالا)	کارماستین
نیتروزوره‌ها (با دوز بالا یا شریانی)	داکاربازین (داخل‌شریانی یا با دوز بالا)
ایفوسفامید	بوسولفان (با دوز بالا)
اتوپوزاید (با دوز بالا)	میلوپاتی (داروهای داخل‌تکال)
بواسیزوماب (PRES)	متوتروکسات
انسفالوپاتی مزمن (دمانس)	سیتارابین
متوتروکسات	تیوتپا
کارماستین	نوروپاتی محیطی
سیتارابین	آلکالوئیدهای وینکا
فلودارابین	سیس‌پلاتین
اختلال بینایی	پروکاربازین
تاموکسیفن	اتوپوزاید
گالیوم نیترات	تنیپوزاید
سیس‌پلاتین	سیتارابین
فلودارابین	تاکسان‌ها
آتاکسی/ اختلال عملکرد مخچه	سورامین
۵- فلورواوراسیل (± لوامیزول)	بورتزومیب
سیتارابین	
پروکاربازین	

علامت اختصاری: PRES، سندرم انسفالوپاتی برگشت‌پذیر خلفی.

۱۲۲ سندرم‌های نورولوژیک پارانئوپلاستیک و انسفالیت خودایمنی

Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

اختلالات نورولوژیک پارانئوپلاستیک (PNDها)، سندرم‌های ناشی از سرطان هستند که می‌توانند هر بخشی از دستگاه عصبی را مبتلا سازند (جدول ۱-۱۲۲). این اختلالات، در اثر سازوکارهایی به‌غیر از متاستاز و یا در اثر هر یک از عوارض سرطان مانند اختلال انعقادی، سکتهٔ مغزی، بیماری‌های متابولیک و تغذیه‌ای، عفونت‌ها، و عوارض جانبی درمان سرطان ایجاد می‌شوند. در ۶۰ درصد بیماران، این علایم نورولوژیک قبل از تشخیص سرطان دیده می‌شوند. PNDهای ناتوان‌کننده به‌لحاظ بالینی، در ۰/۵ تا ۱ درصد کل بیماران مبتلا به سرطان رخ می‌دهند، ولی ۳-۲ درصد بیماران دچار نوروبلاستوم یا سرطان سلول کوچک ریه (SCLC) و ۵۰-۳۰ درصد بیماران دچار تیموم یا میلوم اسکلروتیک را مبتلا می‌سازند.

روند بیماریزایی

اکثر PNDها، با واسطهٔ پاسخ‌های ایمنی تولید شده توسط پروتئین‌های نورونی (آنتی‌ژن‌های اُنکونورونی) که توسط تومورها بیان می‌شوند، ایجاد می‌گردند. در PNDهای دستگاه عصبی مرکزی، پاسخ‌های ایمنی پرشماری شناسایی شده‌اند که با آنتی‌بادی مرتبط هستند (جدول ۲-۱۲۲). این آنتی‌بادی‌ها با تومور بیمار واکنش نشان داده، و شناسایی آنها در داخل سرم یا مایع مغزی- نخاعی بیمار معمولاً وجود سرطان را پیش‌بینی می‌کند. هنگامی که آنتی‌ژن‌ها، داخل‌سلولی باشند، اکثر سندرم‌ها با ارتشاح وسیع سلول‌های +CD4 و +CD8، فعال شدن میکروگلیال‌ها، گلیوز، و از بین رفتن نورون‌ها به درجات

جدول ۱-۱۲۲ سندرم‌های پارانئوپلاستیک دستگاه عصبی

سندرم‌های کلاسیک: معمولاً در ارتباط با سرطان رخ می‌دهند	سندرم‌های غیر کلاسیک: ممکن است در ارتباط یا بدون ارتباط با سرطان رخ دهند
انسفالومیلیت	انسفالیت ساقهٔ مغزی
انسفالیت لیمبیک	سندرم فرد سفت
اضمحلال مخچه (بزرگسالان)	میلوپاتی نکروزان
اُپسوکلونوس- میوکلونوس	بیماری نورون حرکتی
نورونوپاتی حسی تحت‌حاد	سندرم گیلن- باره
انسداد کاذب یا پاررزی گوارشی	نوروپاتی‌های حسی- حرکتی مختلط تحت‌حاد و مزمن
درماتومیوزیت (بزرگسالان)	نوروپاتی همراه با لنفوم و دیس‌کرازی‌های پلاسماسل
سندرم میاستنیک لامبرت- ایتون	واسکولیت عصب
رتینوپاتی ناشی از سرطان یا ملانوم	نوروپاتی خودمختار خالص
	میوپاتی حاد نکروزان
	پلی‌میوزیت
	واسکولیت عضله
	نوروپاتی عصب بینایی
	BDUMP

علامت اختصاری: BDUMP، تکثیر ملانوسیتی اووهٔ منتشر و دوطرفه.

متغیر همراه هستند. سلول‌های T ارتشاح یافته، اغلب در تماس نزدیک با نورون‌هایی هستند که دچار اضمحلال می‌شوند، که همین امر، از نقش اصلی آنها در بیماریزایی حکایت دارد. سیتوتوکسیسیتهٔ با واسطهٔ سلول T، می‌تواند در این PNDها مستقیماً در مرگ سلولی نقش داشته باشد. بنابراین، هم سازوکارهای ایمنی سلولی و هم سازوکارهای ایمنی هومورال، در روند بیماریزایی PNDهای پرشماری نقش دارند. این روند بیماریزایی ایمنی پیچیده، می‌تواند همان زمینهٔ مقاومت بسیاری از این بیماری‌ها نسبت به درمان را فراهم آورد.

برخلاف اختلالات ناشی از پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های داخل‌سلولی، اختلالات ناشی از آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های بیان شده بر روی سطح سلول نورونی دستگاه عصبی مرکزی یا علیه آنتی‌ژن‌های بیان شده در پیوستگاه عصبی- عضلانی، پاسخ‌دهی بیشتری نسبت به

جدول ۲-۱۲۲ آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های داخل‌سلولی، سندرم‌ها، و سرطان‌های مربوطه

آنتی‌بادی	سندرم(های) نورولوژیک مربوطه	تومورها
Anti-Hu (ANNA1)	انسفالومیلیت، نورونوپاتی حسی تحت‌حاد	SCLC
Anti-Yo (PCA1)	اضمحلال مخچه	تخمدان، پستان
Anti-Ri (ANNA2)	اضمحلال مخچه، اُپسوکلونوس، انسفالیت ساقهٔ مغزی	پستان، تومورهای ژنیکولوژیک، SCLC
Anti-Tr	اضمحلال مخچه	لنفوم هوجکین
Anti-CRMP5 (CV2)	انسفالومیلیت، کُره، نوریت عصب بینایی، اوونیت، نوروپاتی محیطی	SCLC، تیموم، غیره
پروتئین‌های Anti-Ma	انسفالیت ساقهٔ مغزی، هیپوتالاموس، لیمبیک	بیضه (Ma2)، غیره (Ma)
آنتی- آمفی‌فیزین	سندرم فرد سیفت، انسفالومیلیت	پستان، SCLC
ریکاورین، آنتی‌بادی‌های سلول دوقطبی، غیره*	رتینوپاتی ناشی از سرطان (CAR) رتینوپاتی ناشی از ملانوم (MAR)	SCLC (CAR)، ملانوم (MAR)
Anti-GAD	فرد سیفت، سندرم‌های مخچه‌ای، انسفالیت لیمبیک	ارتباط نادر با تومور (تیموم)

* انواع گوناگونی از آنتی‌ژن‌های هدف شناسایی شده‌اند.
علایم اختصاری: CRMP، پروتئین واسطهٔ پاسخ کلاپسی؛ SCLC، سرطان سلول کوچک ریه.

ایمنی- درمانی دارند (جدول ۳-۱۲۲، شکل ۱-۱۲۲). این اختلالات، با و بدون ارتباط با سرطان رخ داده و می‌توانند کودکان و بزرگسالان جوان را مبتلا سازند، و شواهد روزافزونی وجود دارند که نشان می‌دهند این اختلالات، با واسطهٔ آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شوند.

سایر PNDها، احتمالاً با واسطهٔ ایمنی ایجاد می‌شوند، هرچند که آنتی‌ژن‌های‌شان ناشناخته هستند. از این PNDها می‌توان به چندین سندرم مختلف از میوپاتی‌ها و نوروپاتی‌های التهابی اشاره کرد. از این گذشته، عیار آنتی‌بادی در بسیاری از بیماران مبتلا به سندرم‌های PND، منفی است.

علت ایجاد برخی دیگر از PNDها، همچنان نامعلوم باقی مانده است. از میان این PNDها می‌توان به چندین نوروپاتی که در مراحل انتهایی سرطان و نیز برخی نوروپاتی‌های ناشی از لنفوم یا دیس‌کرازی‌های پلاسماسل اشاره کرد که هیچ‌گونه شواهدی از ارتشاح التهابی یا رسوب ایمونوگلوبولین، کرایوگلوبولین، یا آمیلوئید در آنها یافت نمی‌شود.

برخورد با بیمار: اختلالات نورولوژیک پارانئوپلاستیک

در تشخیص و درمان PNDها، سه مفهوم کلیدی و مهم وجود دارند. نخست آنکه در بسیاری از موارد، علایم قبل از مشخص شدن وجود تومور ظهور می‌کنند؛ دوم آنکه سندرم نورولوژیک مربوطه معمولاً به‌سرعت رخ داده و اختلالات شدیدی را در مدت زمان کوتاهی ایجاد می‌کند؛ و سوم آنکه شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد کنترل بهنگام تومور، سبب بهبود فرجام نورولوژیک خواهد شد. بنابراین، نگرانی اصلی پزشک، همانا تشخیص بهنگام یک اختلال تحت عنوان پارانئوپلاستیک و شناسایی تومور مربوطه و درمان آن است.

PND دستگاه عصبی مرکزی و عقده‌های ریشهٔ پشتی

هنگامی که علایم بیمار در مغز، نخاع، یا عقده‌های ریشهٔ پشتی باشند، شک به PND معمولاً بر پایهٔ ترکیبی از

جدول ۳-۱۲۲ آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های سیناپسی یا سطح سلول، سندرم‌ها، و تومورهای مربوطه

آنتی‌بادی	سندرم نورولوژیک	نوع تومور در صورت وجود ارتباط
Anti-AChR (عضله)[a]	میاستنی گراو	تیموم
Anti-AChR (نورونی)[a]	گانگلیونوپاتی خودمختار	SCLC
Anti-VGCC[b]	LEMS، اضمحلال مخچه	SCLC
Anti-NMDAR[b]	انسفالیت Anti-NMDAR	تراتوم در زنان جوان (کودکان و مردان به‌ندرت دچار تومور می‌شوند)
Anti-LGI[c]	انسفالیت لیمبیک، هیپوناترمی، تشنج دیستونیک یا تونیک صورتی- بازویی	به‌ندرت تیموم
Anti-Caspr2[c]	سندرم مُروان، نورومیوتونی	تیموم، سرطان پروستات
Anti-GABA$_B$R[d]	انسفالیت لیمبیک، تشنج	SCLC، نورواندوکرین
Anti-GABA$_A$R[d]	انسفالیت با تشنج بارز و استاتوس ابیلپتیکوس؛ با شیوع کمتر، اُپسوکلونوس و سندرم فرد سیفت	به‌ندرت، تیموم
Anti-AMPAR[d]	انسفالیت لیمبیک با عود	SCLC، تیموم، پستان
گیرندهٔ گلیسین[d]	انسفالومیلیت همراه با سفتی، سندرم فرد سیفت	به‌ندرت، تیموم، سرطان ریه
Anti-DPPX[d]	سرآسیمگی، میوکلونوس، لرزش، تشنج، هیپراکپلکسی، انسفالومیلیت همراه با سفتی	بدون سرطان، ولی اغلب اسهال یا کاشکسی که حکایت از پارانئوپلازی دارد

[a] نقش بیماریزایی مستقیم این آنتی‌بادی‌ها به‌اثبات رسیده است. b. آنتی‌بادی‌های Anti-VGCC، در روند بیماریزایی LEMS نقش دارند. c. قبلاً آنتی‌بادی‌های ضد کانال پتاسیمی وابسته به ولتاژ (VGKC) نامیده می‌شدند؛ اکنون تحت نام پروتئین‌های کمپلکس VGKC شناخته می‌شوند. لازم به‌ذکر است که اهمیت آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های کمپلکس VGKC به‌غیر از LGI1 و Caspr2، هنوز به‌طور قطعی مشخص نشده است (آنتی‌ژن‌های مربوطه ناشناخته بوده، و پاسخ ارائه شده نسبت به ایمنی- درمانی نیز متغیر است). d. شک قوی نسبت به بیماریزا بودن این آنتی‌بادی‌ها وجود دارد.

علایم/اختصاری: AChR، گیرندهٔ استیل‌کولین؛ AMPAR، گیرندهٔ آلفا- آمینو- ۳- هیدروکسی ۵- متیل‌ایزوکسازول- ۴- پروپیونیک اسید؛ Caspr2، شبه‌پروتئین مرتبط با کُنتاکتین ۲؛ DPPX، پروتئین شبه دی‌پپتیدیل- پپتیداز- ۶؛ GABABR، گیرندهٔ گاما- آمینوبوتیریک اسید B؛ GAD، گلوتامیک اسید دِکربوکسیلاز؛ LEMS، سندرم میاستنیک لامبرت- ایتون؛ LGI1، گلیوم غیر فعال‌شدهٔ غنی از لوسین- ۱؛ NMDAR،گیرندهٔ اِن- متیل- دی- آسپارتات؛ SCLC، سرطان سلول کوچک ریه؛ VGCC، کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ.

یافته‌های بالینی، رادیولوژیک، و مایع مغزی- نخاعی استوار است. وجود آنتی‌بادی‌های ضد نورونی (جدول‌های ۲-۱۲۲ و ۳-۱۲۲) می‌توانند به تشخیص کمک کند، ولی آنتی‌بادی‌های پیوستگاه عصبی- عضلانی که بتوان از آنها به‌عنوان تست‌های تشخیصی استفاده کرد، فقط در ۷۰-۶۰ درصد PNDهای دستگاه عصبی مرکزی و در کمتر از ۲۰ درصد PNDهای درگیرکنندهٔ دستگاه عصبی محیطی یافت می‌شوند.

بررسی‌های انجام شده بر روی مایع مغزی- نخاعی و نیز تصویربرداری به‌روش MRI از نظر رد عوارض نورولوژیک ناشی از انتشار مستقیم سرطان، و به‌ویژه بیماری لپتومننژ و متاستاتیک، حایز اهمیت هستند. در اکثر PNDها، یافته‌های MRI غیر اختصاصی هستند. انسفالیت لیمبیک پارانئوپلاستیک معمولاً با اختلالات متمایز MRI در قطعات گیجگاهی مزیال همراه هستند (ادامهٔ مطلب را ببینید)، ولی یافته‌های مشابهی ممکن است در سایر اختلالات نیز رخ دهند (مانند انسفالیت لیمبیک خود- ایمنی غیر پارانئوپلاستیک و انسفالیت هرپس‌ویروس انسانی نوع ۶ [HHV-6]) (شکل





شکل ۱-۱۲۲ آنتی‌بادی‌های ضد زیرواحد GluN1 از گیرندهٔ *اِن*- متیل- دی- آسپارتات (NMDA) در بیمار مبتلا به تراتوم تخمدان و انسفالیت ناشی از آنتی‌بادی ضد گیرندهٔ NMDA. (*A*) مقطع تاجی از مغز موش صحرایی که با آنتی‌بادی‌های بیمار، نشاندار ایمنی (فلورسانس سبز) شده است. این حالت واکنش‌پذیری، در هیپوکامپ بیشتر است، زیرا هیپوکامپ سرشار از گیرنده‌های NMDA است. (*B*) این تصویر، واکنش‌پذیری آنتی‌بادی با نورون‌های کشت‌داده‌شدهٔ هیپوکامپ موش صحرایی را نشان می‌دهد؛ نشان‌دار شدن ایمنی شدید سبز، به‌دلیل آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه زیرواحد GluN1 از گیرنده‌های NMDA است. (*C-E*) تصاویری از سلول‌های HEK (نوعی ردهٔ سلولی کلیهٔ انسان) که با این هدف عفونی شده‌اند تا گیرنده‌های NMDA را بیان کنند، و با آنتی‌بادی‌های بیمار (*C*) و با نوعی آنتی‌بادی تک‌دودمانی تجاری ضد گیرنده‌های NMDA (*E*) واکنش نشان می‌دهند؛ واکنش‌پذیری با آنتی‌بادی بیمار تنها سلول‌هایی را نشاندار می‌کند که گیرنده‌های NMDA را بیان می‌کنند (*D*).

۲-۱۲۲). در بررسی مایع مغزی- نخاعی بیماران مبتلا به PND دستگاه عصبی مرکزی یا عقده‌های ریشهٔ پشتی، معمولاً پلئوسیتوز خفیف تا متوسط (کمتر از ۲۰۰ سلول تک‌هسته‌ای، با غلبهٔ لنفوسیت‌ها)، افزایش غلظت پروتئین، و گاهی وجود باندهای اُلیگوکلونال دیده می‌شود. هیچ‌گونه تست الکتروفیزیولوژیک اختصاصی وجود ندارد که برای PND جنبهٔ تشخیصی داشته باشد. به‌علاوه، تهیهٔ بیوپسی از بافت مبتلا، اغلب دشوار است، و اگرچه یافته‌های پاتولوژیک اختلالات (مانند متاستازها) مفید هستند، ولی برای PND جنبهٔ اختصاصی ندارند.

PND عصب و عضله

اگر علایم بیمار، عصب محیطی، پیوستگاه عصبی- عضلانی، یا عضله را درگیر ساخته باشند، تشخیص PND خاص معمولاً برپایهٔ یافته‌های بالینی، الکتروفیزیولوژیک، و پاتولوژیک صورت می‌گیرد. شرح حال بالینی، علایم همراه

(مانند بی‌اشتهایی، کاهش وزن)، و نوع سندرم مربوطه، تعیین می‌کنند که چه نوع بررسی‌ها و چه میزان تلاش برای تشخیص یک نئوپلاسم ضروری هستند. برای مثال، شایع بودن سندرم میاستنیک لامبرت- ایتون (LEMS) در SCLC، باید پزشک را به فکر انجام سی‌تی‌اسکن قفسهٔ سینه و شکم یا اسکن PET (توموگرافی با گسیل پوزیترون) از کل بدن بیاندازد، و در صورت منفی بودن نتیجه، غربالگری دوره‌ای تومور باید به‌مدت حداقل ۳ سال پس از مطرح شدن تشخیص نورولوژیک انجام پذیرد. در نقطهٔ مقابل، ناشایع بودن پلی‌میوزیت در سرطان، ضرورت انجام غربالگری‌های مکرر سرطان را در این وضعیت زیر سؤال می‌بَرد. در بیماران مبتلا به نوروپاتی محیطی با علت ناشناخته، باید مطالعات تثبیت ایمنی بر روی سرم و ادرار انجام شوند؛ در صورت مشخص شدن وجود نوعی گاموپاتی تک‌دودمانی، بررسی‌های بیشتر باید برای کشف بدخیمی پلاسماسل یا سلول B انجام شوند. در نوروپاتی‌های پارانئوپلاستیک، آنتی‌بادی‌های ضد نورونی مفید به‌لحاظ تشخیصی، صرفاً محدود به anti-CV$_2$/CRMP5 و anti-Hu هستند.

در هر نوع PND، چنانچه نتیجهٔ آنتی‌بادی‌های ضد نورونی، منفی باشد، تشخیص برپایهٔ اثبات وجود سرطان و رد سایر اختلالات نورولوژیک مستقل یا ناشی از سرطان استوار است. تلفیقی از سی‌تی‌اسکن و اسکن PET، اغلب به کشف تومورهایی منجر می‌شود که توسط تست‌های دیگر تشخیص داده نمی‌شوند. در تومورهای سلول زایای بیضه و تراتوم‌های تخمدان، انجام سونوگرافی و سی‌تی‌اسکن یا MRI از شکم و لگن می‌تواند به کشف تومورهایی منجر شود که توسط PET تشخیص داده نمی‌شوند.

سندرم‌های نورولوژیک پارانئوپلاستیک اختصاصی

انسفالومیلیت پارانئوپلاستیک و انسفالیت کانونی

واژهٔ *انسفالومیلیت*، نوعی فرآیند التهابی را توصیف می‌کند که با درگیری چندکانونی دستگاه عصبی و از جمله مغز، ساقهٔ مغزی، مخچه، و نخاع همراه است. انسفالومیلیت اغلب با اختلال



شکل ۲-۱۲۲ تصویر MRI به‌روش FLAIR (بازیابی معکوس با تقلیل مایع) از یک بیمار مبتلا به انسفالیت لیمبیک و دارای آنتی‌بادی‌های LGI1. به افزایش غیر طبیعی شدت سیگنال در بخش میانی قطعات گیجگاهی توجه کنید.

عملکرد خودمختار و عقده‌های ریشهٔ پشتی همراه است. در هر بیمار، تظاهرات بالینی به مناطق اصلی درگیر بستگی دارند، ولی در بررسی‌های پاتولوژیک، تقریباً همیشه اختلالاتی در ورای نواحی علامت‌دار نیز یافت می‌شوند. در این میان، چندین سندرم بالینی- آسیب‌شناختی ممکن است به‌تنهایی و یا در ترکیب با یکدیگر رخ دهند: (۱) *انسفالیت قشری*، که ممکن است به‌صورت «صرع ناقص پیوسته» تظاهر کند؛ (۲) *انسفالیت لیمبیک*، که با سردرگمی، افسردگی، سرآسیمگی، اضطراب، اختلالات شدید در حافظهٔ کوتاه‌مدت، تشنج پیچیدهٔ ناقص، و گاهی دمانس (زوال ذهن) مشخص می‌شود (در MRI، معمولاً اختلالات یک‌طرفه یا دوطرفه در بخش میانی قطعهٔ گیجگاهی دیده می‌شود که البته در روش‌های T2 و FLAIR [بازیابی معکوس با تقلیل مایع] بهتر قابل مشاهده هستند)؛ (۳) *انسفالیت ساقهٔ مغزی*، که سبب ایجاد اختلالاتی در حرکت چشم (نیستاگموس، اُپسوکلونوس، پارزی فوق‌هسته‌ای یا هسته‌ای)، پارزی عصب جمجمه‌ای، دیس‌آرتری، دیسفاژی، و اختلال عملکرد خودمختار مرکزی می‌شود؛ (۴) *آتاکسی اندام و راه‌رفتن ناشی از اختلال مخچه*؛ (۵) *میلیت*، که می‌تواند سبب ایجاد علایم نورون حرکتی تحتانی یا فوقانی شود؛ و (۶) *اختلال عملکرد خودمختار* در نتیجهٔ درگیری محور عصبی در سطوح



شکل ۳-۱۲۲ تصویر MRI و تومور بیمار مبتلا به انسفالیت ناشی از آنتی‌بادی‌های anti-Ma2. (*A* و *B*) تصاویر MRI به‌روش FLAIR (بازیابی معکوس با تقلیل مایع) که افزایش غیر طبیعی سیگنال را در بخش میانی قطعات گیجگاهی و بخش فوقانی ساقهٔ مغزی نشان می‌دهد. (*C*) این تصویر، مقطعی از اُرکیکتومی بیمار را نشان می‌دهد که با نوعی نشانگر اختصاصی (به‌نام Oct4) برای تومورهای سلول زایا انکوبه شده است. سلول‌های مثبت (قهوه‌ای‌رنگ) نشان‌دهندهٔ نئوپلاسم داخل‌لوله‌ای سلول زایا هستند.

متعدد و از جمله هیپوتالاموس، ساقهٔ مغزی، و اعصاب خودمختار (به گفتار «نوروپاتی‌های محیطی پارانئوپلاستیک» در ادامهٔ مطلب رجوع کنید). آریتمی‌های قلبی، هیپوتانسیون وضعیتی، و کاهش تهویهٔ ریوی مرکزی، از علل شایع مرگ در بیماران مبتلا به انسفالومیلیت به‌شمار می‌روند.

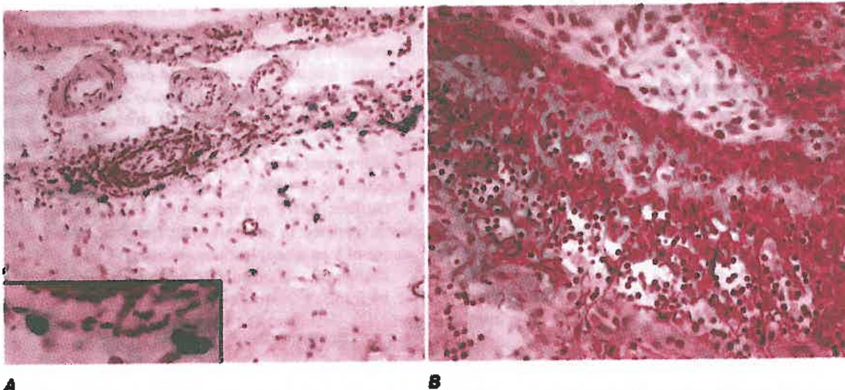
انسفالومیلیت پارانئوپلاستیک و انسفالیت کانونی، معمولاً با SCLC همراه هستند، ولی سرطان‌های پرشمار دیگری نیز در ایجاد آنها نقش دارند. در بیماران مبتلا به SCLC و این سندرم‌ها، معمولاً عیار آنتی‌بادی‌های anti-Hu در سرم و مایع مغزی- نخاعی بالا است. آنتی‌بادی‌های anti-CRMP5 با شیوع کمتری یافت می‌شوند؛ برخی از این بیماران ممکن است دچار کُره، اووئیت، یا نوریت عصب بینایی شوند. آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های Ma، با انسفالیت لیمبیک، هیپوتالاموس، و ساقهٔ مغزی همراه بوده و گاهی نیز به علایم مخچه‌ای همراه هستند (شکل ۳-۱۲۲)؛ برخی بیماران، دچار پُرخوابی، کاتاپلکسی، و هیپوکینزی شدید می‌شوند. یافته‌های غیر طبیعی در MRI شایع هستند، و از جمله یافته‌های مشاهده شده در انسفالیت لیمبیک و درگیری گاه و بی‌گاه هیپوتالاموس، عقده‌های قاعده‌ای، یا بخش فوقانی ساقهٔ مغزی. ارتباط این آنتی‌بادی‌ها با انواع مختلف سرطان‌ها در جدول ۲-۱۲۲ نشان داده شده است.

درمان انسفالومیلیت و انسفالیت کانونی

اکثر انواع انسفالومیلیت و انسفالیت پارانئوپلاستیک، پاسخ خوبی به درمان نشان نمی‌دهند. گهگاه ممکن است علایم بیمار حالت تثبیت‌شده پیدا کرده و یا بهبود نسبی نورولوژیک حاصل شود، به‌ویژه اگر تومور مورد نظر، پاسخ رضایت‌بخشی به درمان داده باشد. در این میان، هیچ‌گونه کارآزمایی شاهددار بر روی درمان انجام نشده است، ولی بسیاری از متخصصان، درمان زودهنگام با گلوکوکورتیکوئیدها را توصیه می‌کنند. اگر ظرف مدت چند روز، هیچ‌گونه پاسخی مشاهده نشود، می‌توان به سراغ ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg) یا تعویض پلاسما و سپس به‌سراغ سرکوب سیستم ایمنی با استفاده از ریتوکسیماب یا سیکلوفسفامید رفت. حدود ۳۰٪ بیماران مبتلا به انسفالیت ناشی از آنتی‌بادی‌های anti-Ma2، به درمان تومور مورد نظر (معمولاً نئوپلاسم سلول زایای بیضه) و ایمنی- درمانی پاسخ می‌دهند.

انسفالیت‌های ناشی از آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های سیناپسی یا سطح سلول (جدول ۳-۱۲۲)

این اختلالات، به سه دلیل حایز اهمیت هستند: (۱) می‌توانند به همراه تومور یا بدون همراهی با تومور رخ دهند؛ (۲) برخی



شکل ۴-۱۲۲ یافته‌های آسیب‌شناختی در انسفالیت ناشی از آنتی‌بادی‌های ضد گیرندهٔ NMDA (*اِن- متیل- دی- آسپارتات*). ارتشاح پلاسماسل‌ها (سلول‌های قهوه‌ای‌رنگ؛ که برای CD138 رنگ‌آمیزی شده‌اند) در پرده‌های مننژ و مغز یک بیمار (*A*)؛ تصویر کوچک، برخی پلاسماسل‌ها را با بزرگنمایی نشان می‌دهد. (*B*) نورون‌ها و فرآیندهای نورونی در تراتوم یک بیمار (سلول‌های قهوه‌ای‌رنگ، که با MAP2 رنگ‌آمیزی شده‌اند)؛ این نورون‌ها، گیرنده‌های NMDA را بیان می‌کنند (نشان داده نشده است).

سندرم‌ها اغلب در کودکان و جوانان رخ می‌دهند؛ و (۳) به‌رغم شدت علایم، بیماران معمولاً به درمان تومور مورد نظر (چنانچه یافت شود) و ایمنی- درمانی (مانند گلوکوکورتیکوئیدها، IVIg، تعویض پلاسما، ریتوکسیماب، یا سیکلوفسفامید) پاسخ می‌دهند.

انسفالیت همراه با آنتی‌بادی‌های ضد گیرندهٔ NMDA (اِن- متیل- دی- آسپارتات) (شکل ۱-۱۲۲) معمولاً در کودکان و زنان جوان رخ می‌دهد، ولی مردان و سالمندان هر دو جنس نیز ممکن است بدان مبتلا شوند. این اختلال، الگوی مشخصی برای پیشرفت علایم دارد که شامل یک پیش‌درآمد شبیه به فرآیند ویروسی بوده و پس از چند روز، علایم شدید روان‌پزشکی، اختلال حافظه، تشنج، کاهش سطح هشیاری، حرکات غیر طبیعی (وضعیت‌های دیستونیک، دیس‌کینزی‌های تنه، اندام، و دهان و صورت)، ناپایداری سیستم خودمختار، و به‌طور شایع، کاهش تهویهٔ ریوی ایجاد می‌شوند. دوره‌های تک‌علامتی، مانند روان‌پریشی خالص، در ۴ درصد بیماران رخ می‌دهند. عود بالینی در ۲۴-۱۲ درصد بیماران رخ می‌دهد (۱۲ درصد در ۲ سال نخست پس از نخستین تظاهر بیماری). در اکثر بیماران، آنتی‌بادی‌ها در داخل ساک تکال ساخته می‌شوند، که احتمالاً به‌دلیل ارتشاح پلاسماسل‌ها در داخل مغز و پرده‌های مننژ است (شکل ۴A-۱۲۲). این سندرم اغلب به‌اشتباه، نوعی انسفالیت ویروسی یا نهان‌زاد، سندرم نورولپتیک بدخیم، یا انسفالیت لتارژیکا تشخیص داده می‌شود، و بسیاری از بیماران، در ابتدای امر توسط روان‌پزشکان و با شک به روان‌پریشی حاد تحت بررسی قرار می‌گیرند. شناسایی تراتوم همراه، به سن و جنسیت بیمار بستگی دارد: ۴۶ درصد بیماران مؤنث ۱۲ ساله و بالاتر، دچار تراتوم یک‌طرفه یا دوطرفهٔ تخمدان هستند، درحالی‌که کمتر از ۷ درصد دختران با سن کمتر از ۱۲ سال، به تراتوم مبتلا هستند (شکل ۴B-۱۲۲). در بیماران مذکر، شناسایی تومور به‌ندرت صورت می‌پذیرد. بیماران با سن بیش از ۴۵ سال، اغلب مذکر هستند؛ حدود ۲۰ درصد این بیماران دچار تومور هستند (مانند سرطان پستان، تخمدان، یا ریه).

انسفالیت همراه با آنتی‌بادی‌های گلیوم غیر فعال‌شدهٔ غنی از لوسین- ۱ (LGI1) اغلب در بیماران با سن بالای ۵۰ سال (۶۵ درصد آنان مذکر هستند) دیده شده و معمولاً با اختلال حافظه و تشنج (انسفالوپاتی لیمبیک) و نیز هیپوناترمی و اختلال خواب تظاهر می‌کند. در شمار اندکی از بیماران، این انسفالیت متعاقب یا به‌همراه حرکات شبه میوکلونیک به‌نام تشنج تونیک یا دیس‌تونیک صورتی- بازویی رخ می‌دهد. کمتر از ۱۰ درصد بیماران، دچار تیموم هستند.

انسفالیت همراه با آنتی‌بادی‌های شبه‌پروتئین مرتبط با کُنتاکتین ۲ (Caspr2) اغلب در بیماران با سن بالای ۵۰ سال

ایجاد شده و با سندرم مُروان (انسفالیت، بی‌خوابی، سردرگمی، توهم، اختلال عملکرد سیستم خودمختار، و نورومیوتونی) و با شیوعی کمتر، با انسفالیت لیمبیک، نورومیوتونی، و درد نوروپاتیک همراه است. حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد این بیماران، دچار تیموم هستند.

انسفالیت همراه با آنتی‌بادی‌های ضد گیرندهٔ $GABA_B$ (گاما- آمینوبوتیریک اسید نوع B) معمولاً با انسفالیت لیمبیک و تشنج همراه است. در مواردی نادر، بیماران دچار اُپسوکلونوس و علایم مخچه‌ای می‌شوند. پنجاه درصد بیماران به SCLC یا نوعی تومور نوروانددوکرین ریه مبتلا هستند. بیماران ممکن است آنتی‌بادی‌های دیگری نیز علیه گلوتامیک اسید دِکربوکسیلاز (GAD) تولید کنند که البته اهمیت آنها نامشخص است. آنتی‌بادی‌های دیگر ضد پروتئین‌های غیر نورونی، اغلب در این بیماران و نیز در بیماران دارای آنتی‌بادی علیه گیرندهٔ AMPA (*آلفا*- آمینو- ۳- هیدروکسی- ۵ متیل‌ایزوکسازول- ۴- پروپیونیک اسید) یافت می‌شوند، که بیانگر تمایل کلی به خود- ایمنی هستند.

انسفالیت همراه با آنتی‌بادی‌های ضد گیرندهٔ $GABA_A$ می‌تواند کودکان و بزرگسالان را مبتلا سازد. در مواردی که عیار بالای آنتی بادی در سرم و مایع مغزی- نخاعی وجود داشته باشد، این اختلال با تشنج‌های بارز و استاتوس اپیلپتیکوس همراه خواهد بود که نیازمند ایجاد کوما به‌روش دارویی است. عیار پایین آنتی‌بادی در سرم، اغلب با سایر بیماری‌های خود- ایمنی همراه بوده، و طیف علایم نیز گسترده‌تر است، از جمله انسفالیت، تشنج، اُپسوکلونوس، یا سندرم فرد سِفت. اکثر بیماران فاقد تومور زمینه‌ای بوده، ولی برخی از آنان ممکن است به تیموم مبتلا باشند.

انسفالیت همراه با آنتی‌بادی علیه گیرندهٔ AMPA، زنان میانسال را مبتلا می‌سازد، و این بیماران دچار اختلال عملکرد حاد لیمبیک، یا با شیوعی کمتر، علایم روان‌پزشکی بارز می‌شوند؛ ۷۰ درصد بیماران، دارای نوعی تومور زمینه‌ای در ریه، پستان، یا تیموس هستند. عود نورولوژیک ممکن است رخ دهد؛ این موارد عود نیز به ایمنی- درمانی پاسخ می‌دهند و لزوماً با عود تومور همراه نیستند.

انسفالیت همراه با آنتی‌بادی علیه گیرندهٔ گلیسین (GlyR) در بزرگسالان مبتلا به انسفالومیتلی پیشروندهٔ همراه با ریژیدیته و میوکلونوس (PERM) و طیف علایم فرد سِفت (با یا بدون آنتی‌بادی‌های GAD) گزارش شده است. این اختلال معمولاً بدون همراهی با تومور رخ می‌دهد، هرچند برخی بیماران به سرطان ریه، تیموم، یا لنفوم هوجکین دچار هستند.

انسفالیت همراه با آنتی‌بادی علیه پروتئین شبه دی‌پپتیدیل- پپتیداز- ۶ (یا DPPX) سبب ایجاد علایم تحریک‌پذیری بیش از حد دستگاه عصبی مرکزی و از جمله سرآسیمگی، توهم، هذیان پارانوئید، لرزش، میوکلونوس، نیستاگموس، تشنج، و گاهی هیپراکپلکسی می‌شود. برخی بیماران دچار انسفالومیلیت پیشرونده همراه با ریژیدیته و میوکلونوس می‌شوند. اسهال، سایر علایم گوارشی، و کاهش شدید وزن اغلب از وجود نوعی تومور زمینه‌ای حکایت دارند، ولی هیچ‌گونه همراهی با تومور تاکنون شناسایی نشده است. این اختلال، به ایمنی- درمانی پاسخ می‌دهد.

اضمحلال مخچهٔ پارانئوپلاستیک

این اختلال اغلب متعاقب یک پیش‌درآمد ایجاد می‌شود که می‌تواند شامل گیجی، اُسیلوپسی، دوبینی یا تاری دید، تهوع، و استفراغ باشد. چند روز یا چند هفته بعد، بیماران دچار دیس‌آرتری، آتاکسی اندام و راه‌رفتن، و گاهی دیسفاژی می‌شوند. در معاینهٔ بالینی معمولاً نیستاگموس با ضربان رو به پایین و به‌ندرت، اُپسوکلونوس دیده می‌شود. اختلال عملکرد ساقهٔ مغزی، حرکت انگشتان پا به‌سمت عقب در تست بابنسکی، یا نوروپاتی خفیف ممکن است رخ دهد. در اوایل سیر بیماری، نتایج بررسی MRI معمولاً طبیعی هستند؛ پس از مدتی، در MRI آتروفی مخچه دیده می‌شود. این اختلال، در اثر اضمحلال گستردهٔ سلول‌های پورکنژ رخ می‌دهد که گاهی با درگیری سایر نورون‌های قشری مخچه، هسته‌های عمقی مخچه، و مسیرهای نخاعی- مخچه‌ای نیز همراه است. تومورهایی که بیشتر در ایجاد این اختلال نقش دارند عبارت‌اند از SCLC، سرطان پستان و تخمدان، و لنفوم هوجکین.

آنتی‌بادی‌های anti-Yo در بیماران دچار سرطان‌های ژنیکولوژیک و پستان و آنتی‌بادی‌های anti-Tr در بیماران دچار لنفوم هوجکین، دو پاسخ ایمنی هستند که معمولاً با اضمحلال مخچهٔ خالص یا غالب همراه‌اند. آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (VGCC) نوع P/Q در برخی از بیماران مبتلا به SCLC و اختلال عملکرد مخچه یافت می‌شوند؛ البته فقط برخی از این بیماران به LEMS مبتلا

می‌شوند. درجات متغیری از اختلال عملکرد مخچه می‌تواند در عمل با هر نوع آنتی‌بادی و PND دستگاه عصبی مرکزی که در جدول ۲-۱۲۲ ذکر شده، همراه باشد.

در چند گزارش موردی منفرد، بهبود نورولوژیک پس از برداشت تومور، تعویض پلاسما، IVIg، سیکلوفسفامید، ریتوکسیماب، یا گلوکوکورتیکوئید توصیف شده است. مع‌هذا، اکثر بیماران دچار اضمحلال مخچه، به‌دنبال درمان بهبودی را تجربه نخواهند کرد.

سندرم اُپسوکلونوس- میوکلونوس پارانئوپلاستیک

اُپسوکلونوس، نوعی اختلال حرکت چشم است که با ساکادهای غیر ارادی و بی‌نظم در تمامی جهات نگاه مشخص می‌شود؛ و معمولاً با میوکلونوس و آتاکسی همراه است. اُپسوکلونوس- میوکلونوس می‌تواند ناشی از سرطان بوده و یا نهان‌زاد باشد. هنگامی که علت آن پارانئوپلاستیک باشد، تومورهای مسبب معمولاً سرطان ریه و پستان در بزرگسالان، نوروبلاستوم در کودکان، و تراتوم تخمدان در نوجوانان و زنان جوان هستند. سوبسترای پاتولوژیک اُپسوکلونوس- میوکلونوس نامشخص است، ولی نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه حکایت از آن دارند که مهارگسیختگی هستهٔ فاستیژیال مخچه در این زمینه نقش دارد. در اکثر بیماران، آنتی‌بادی ضد نورونی وجود ندارد. در زیرگروه کوچکی از بیماران دچار آتاکسی، اُپسوکلونوس، و سایر اختلالات حرکتی چشم، آنتی‌بادی‌های anti-Ri تولید می‌شوند؛ در مواردی نادر، ریژیدیتهٔ عضله، اسپاسم‌های حنجره، اختلال عملکرد سیستم خودمختار، و دمانس (زوال ذهن) نیز رخ می‌دهند. تومورهایی که بیش از همه در ایجاد سندرم‌های ناشی از anti-Ri نقش دارند، عبارت‌اند از سرطان پستان و تخمدان. اگر تومور مربوطه با موفقیت درمان نشود، این سندرم در بزرگسالان اغلب پیشرفت کرده و به انسفالوپاتی، کوما، و مرگ منجر می‌شود. علاوه بر درمان تومور، علایم ممکن است به ایمنی- درمانی (گلوکوکورتیکوئیدها، تعویض پلاسما، و/ یا IVIg) نیز پاسخ دهند.

حداقل ۵۰ درصد کودکان دچار اُپسوکلونوس/ میوکلونوس به نوعی نوروبلاستوم زمینه‌ای مبتلا هستند. هیپوتونی، آتاکسی، تغییرات رفتاری، و تحریک‌پذیری، از علایم همراه شایع هستند. علایم نورولوژیک اغلب با درمان تومور و تجویز گلوکوکورتیکوئیدها، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)، تعویض پلاسما، IVIg، و ریتوکسیماب بهبود می‌یابند. در بسیاری از بیماران، عقب‌ماندگی روانی- حرکتی مشکلات رفتاری و خواب باقی می‌مانند.

سندرم‌های پارانئوپلاستیک نخاع

در سالیان اخیر، تعداد گزارش‌های منتشر شده دربارهٔ سندرم‌های نخاعی پارانئوپلاستیک مانند *نورونوپاتی حرکتی تحت‌حاد* و *میلوپاتی حاد نکروزان*، افزایش یافته است. این موضوع می‌تواند نوعی کاهش حقیقی در میزان بروز باشد که به‌دلیل مداخلات اُنکولوژیک بهتر و بهنگام، و یا به‌دلیل شناخت علل غیر پارانئوپلاستیک ایجاد شده است. برخی بیماران دچار سرطان، به *اختلال عملکرد نورون حرکتی فوقانی* یا *تحتانی* یا هر دو مبتلا می‌شوند، که به اسکلروز جانبی آمیوتروفیک شباهت دارد. هنوز مشخص نیست که آیا این اختلالات، دارای علت پارانئوپلاستیک هستند یا آنکه صرفاً به‌طور هم‌زمان با سرطان رخ می‌دهند. گزارش‌های موردی منفردی از بیماران سرطانی دچار اختلال عملکرد نورون حرکتی منتشر شده است که پس از درمان تومور، بهبود نورولوژیک را تجربه کرده‌اند. در بیمارانی که سندرم نورون حرکتی آنان به‌سرعت پیشرفت کرده و دارای نوعی پروتئین تک‌دودمانی در سرم یا مایع مغزی- نخاعی هستند، لازم است بررسی‌هایی از نظر لنفوم انجام شود.

میلیت پارانئوپلاستیک می‌تواند با علایم نورون حرکتی فوقانی یا تحتانی، میوکلونوس قطعه‌ای، و ریژیدیته تظاهر کرده، و می‌تواند نخستین تظاهر انسفالومیلیت باشد. *نورومیلیت اُپتیکا (NMO) همراه با آنتی‌بادی‌های آکواپورین ۴* می‌تواند در مواردی نادر، به‌عنوان نوعی تظاهر پارانئوپلاستیک از سرطان رخ دهد.

سندرم فرد سِفت پارانئوپلاستیک

وجوه مشخصهٔ این اختلال عبارت‌اند از ریژیدیتهٔ عضلانی پیشرونده، سفتی، و اسپاسم‌های دردناک که در اثر محرک‌های شنیداری، حسی، یا هیجانی ایجاد می‌شوند. ریژیدیته عمدتاً بخش تحتانی تنه و اندام‌های تحتانی را درگیر می‌سازد، ولی می‌تواند اندام‌های فوقانی و گردن را مبتلا سازد. گاهی تنها یک اندام مبتلا می‌شود (*سندرم اندام سِفت*). علایم پس از خواب و تجویز بیهوش‌کننده‌های عمومی بهبود می‌یابند. مطالعات

الکتروفیزیولوژیک، وجود فعالیت پیوستهٔ واحد حرکتی را نشان می‌دهند. آنتی‌بادی‌های دخیل، پروتئین‌هایی را هدف قرار می‌دهند (GAD، آمفی‌فیزین) که در عملکرد سیناپس‌های مهارکننده‌ای نقش دارند که از گابا (گاما- آمینوبوتیریک اسید) یا گلیسین به‌عنوان عصب‌رسانه استفاده می‌کنند. وجود آنتی‌بادی‌های آمفی‌فیزین، معمولاً بیانگر نوعی علت پارانئوپلاستیک است که با SCLC و سرطان پستان ارتباط دارد. در نقطهٔ مقابل، آنتی‌بادی‌های GAD می‌توانند در برخی بیماران سرطانی تولید شوند، ولی شیوع آنها در اختلال غیر نئوپلاستیک مربوطه به‌مراتب بیشتر است. آنتی‌بادی‌های GlyR ممکن است در برخی بیماران دچار سندرم فرد سِفت تولید شوند؛ این آنتی‌بادی‌ها را در بیماران مبتلا به PERM نیز می‌توان یافت.

درمان بهینهٔ سندرم فرد سِفت، مستلزم درمان تومور زمینه‌ای، تجویز گلوکوکورتیکوئیدها، و استفادهٔ علامتی از داروهایی است که انتقال گاباارژیک را افزایش می‌دهند (دیازپام، باکلوفن، سدیم والپروات، تیاگابین، ویگاباترین). IVIg و تعویض پلاسما در برخی بیماران به‌صورت گذرا مؤثر هستند.

گانگلیونوپاتی ریشهٔ پشتی یا نورونوپاتی حسی پارانئوپلاستیک

وجه مشخصهٔ این سندرم، عبارت‌اند از اختلالات حسی که می‌توانند متقارن یا نامتقارن باشند، دیس‌استزی‌های دردناک، درد رادیکولر، و کاهش رفلکس‌ها یا فقدان آنها. تمامی حس‌ها و هر بخش از بدن و از جمله صورت و تنه ممکن است مبتلا شوند. حس‌های خاص مانند چشایی و شنوایی نیز ممکن است درگیر شوند. در بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک، کاهش یا فقدان پتانسیل‌های عصب حسی به‌همراه سرعت هدایت حرکتی طبیعی یا نزدیک به طبیعی دیده می‌شود. علایم بیمار، از نوعی فرآیند التهابی و احتمالاً با واسطهٔ ایمنی ناشی می‌شوند که عقده‌های ریشهٔ پشتی را هدف قرار داده و سبب از بین رفتن نورون‌ها و اضمحلال ثانویهٔ ستون‌های خلفی نخاع می‌شود. ریشه‌های عصبی پشتی و با شیوع کمتر، ریشه‌های عصبی قدامی و اعصاب محیطی نیز ممکن است درگیر شوند. این اختلال اغلب پیش از انسفالومیلیت و اختلال عملکرد سیستم خودمختار و یا به‌همراه آنها رخ داده و دارای همان ارتباطات ایمونولوژیک و اُنکولوژیک است (آنتی‌بادی‌های Hu، SCLC).

در این اختلال نیز همانند انسفالومیلیت ناشی از anti-Hu رویکرد درمانی بر درمان بهنگام تومور متمرکز است. گلوکوکورتیکوئیدها گهگاه سبب پایدار شدن وضعیت بالینی یا بهبود می‌شوند. مفید بودن IVIg و تعویض پلاسما هنوز به‌اثبات نرسیده است.

نوروپاتی‌های محیطی پارانئوپلاستیک

این اختلالات ممکن است در هر زمانی از سیر بیماری نئوپلاستیک مورد نظر ایجاد شوند. نوروپاتی‌هایی که در مراحل آخر سرطان یا لنفوم رخ می‌دهند، معمولاً سبب ایجاد اختلالات حسی- حرکتی خفیف تا متوسط به‌دلیل اضمحلال آکسونی با علت ناشناخته می‌شوند. این نوروپاتی‌ها اغلب در زیر سایهٔ نوروتوکسیسیتهٔ همزمان ناشی از شیمی‌درمانی و سایر درمان‌های سرطان، پنهان می‌مانند. در نقطهٔ مقابل، نوروپاتی‌هایی که در مراحل اولیهٔ سرطان ایجاد می‌شوند، اغلب پیشرفتی سریع داشته که گاهی با سیر عود و فروکش و نیز با وجود شواهدی از ارتشاح التهابی و از بین رفتن آکسون یا میلین‌زدایی همراه است. اگر نشانه‌های میلین‌زدایی، غالب باشند (فصل‌های ۴۵۹ و ۴۶۰)، تجویز IVIg، تعویض پلاسما، یا تجویز گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند سبب بهبود علایم شود. گهگاه نیز آنتی‌بادی‌های anti-CRMP5 وجود دارند؛ شناسایی anti-Hu، از وجود گانگلیونیت همزمان ریشهٔ پشتی حکایت دارد.

سندرم گیلن- باره و *التهاب شبکهٔ بازویی* گهگاه در بیماران مبتلا به لنفوم گزارش شده‌اند، ولی هیچ‌گونه شواهد روشنی از ارتباط پارانئوپلاستیک در این میان وجود ندارد (فصل ۴۶۰).

گاموپاتی‌های تک‌دودمانی بدخیم عبارت‌اند از: (۱) میلوم متعدد و میلوم اسکلروتیک مرتبط با پروتئین‌های تک‌دودمانی IgG یا IgA؛ و (۲) ماکروگلوبولینمی والدن‌اشتروم، لنفوم سلول B، و لوکمی لنفوسیتی سلول B مزمن مرتبط با پروتئین‌های تک‌دودمانی IgM. این اختلالات می‌توانند از طریق سازوکارهایی گوناگون، سبب ایجاد نوروپاتی شوند، از جمله فشردن ریشه‌ها و شبکه‌های عصبی در اثر متاستازهای انتشار یافته به بدنهٔ مهره‌ها و لگن، رسوب آمیلوئید در اعصاب محیطی، و سازوکارهای پارانئوپلاستیک. سازوکارهای نئوپلاستیک، دارای چند ویژگی متمایز هستند. حدود نیمی از بیماران مبتلا به میلوم اسکلروتیک، دچار نوعی نوروپاتی حسی-

حرکتی با اختلالات حرکتی غالب می‌شوند که به نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن شباهت دارد (فصل ٤٦٠)؛ برخی بیماران نیز به اجزایی از سندرم POEMS مبتلا می‌شوند (پُلی‌نوروپاتی، بزرگی کبد و طحال، اختلال غدد درون‌ریز، پروتئین M، و تغییرات پوستی). درمان پلاسماسیتوم یا ضایعات اسکلروتیک، معمولاً سبب بهبود نوروپاتی مربوطه نیز می‌شود. در نقطهٔ مقابل، نوروپاتی حسی- حرکتی یا حسی همراه با میلوم متعدد، مقاومت بیشتری نسبت به درمان دارد. بین ۵ تا ۱۰ درصد بیماران مبتلا به ماکروگلوبولینمی والدن‌اشتروم، دچار نوعی نوروپاتی حسی- حرکتی متقارن دیستال می‌شوند که در آنها رشته‌های حسی ضخیم بیشترین درگیری را دارند. این بیماران در سرم خود دارای آنتی‌بادی‌های IgM علیه گلیکوپروتئین مرتبط با میلین و گانگلیوزیدهای مختلف هستند (فصل ٤٦٠). علاوه بر درمان ماکروگلوبولینمی والدن‌اشتروم، روش‌های درمانی دیگری نیز ممکن است سبب بهبود نوروپاتی حاصله شوند، از جمله تعویض پلاسما، IVIg، کلرامبوسیل، سیکلوفسفامید، فلودارابین، یا ریتوکسیماب.

واسکولیت عصب و عضله سبب ایجاد نوعی نوروپاتی حسی- حرکتی آکسونی دیستال دردناک متقارن یا نامتقارن می‌شود که با درجات متغیری از ضعف پروگزیمال همراه است. این بیماری، عمدتاً مردان مسن را مبتلا ساخته و با افزایش سرعت رسوب گلبول قرمز و افزایش غلظت پروتئین مایع مغزی- نخاعی همراه است. SCLC و لنفوم، تومورهای اصلی مسبب این بیماری هستند. تجویز گلوکوکورتیکوئیدها و سیکلوفسفامید اغلب سبب بهبود نورولوژیک می‌شود.

وجه مشخصهٔ *تحریک‌پذیری بیش از حد عصب محیطی (نورومیوتونی، یا سندرم ایزاک [اسحاق])*، عبارت است از فعالیت خودبخود و پیوستهٔ رشتهٔ عضلانی، که از عصب محیطی نشأت می‌گیرد. ویژگی‌های بالینی این اختلال عبارت‌اند از گرفتگی عضلانی، انقباضات عضلانی (فاسیکولاسیون یا میوکیمی)، سِفتی، تأخیر در شل شدن عضله (میوتونی کاذب)، و اسپاسم‌های کف‌پایی یا کف‌دستی خودبخود یا برانگیخته. عضلات مبتلا ممکن است دچار هیپرتروفی باشند، و برخی بیماران دچار پارستزی و تعریق بیش از حد می‌شوند. اختلال عملکرد دستگاه عصبی مرکزی و از جمله تغییرات خُلقی، اختلال خواب، توهم، و علایم خودمختار ممکن است ایجاد شوند. در نوار عضله یا همان الکترومیوگرام (EMG)، فیبریلاسیون؛ فاسیکولاسیون؛ و تخلیه‌های تک‌واحدی دوگانه، سه‌گانه، یا چندگانه (میوکیمیک) دیده می‌شوند که دارای فراوانی درون‌انقباضی بالایی هستند. برخی بیماران، دارای آنتی‌بادی‌های Caspr2 به‌دلیل ابتلا به سندرم مُروان هستند، ولی در اکثر موارد نورومیوتونی منفرد، عیار آنتی‌بادی منفی است. این اختلال اغلب بدون ابتلا به سرطان رخ می‌دهد؛ و چنانچه ماهیت پارانئوپلاستیک داشته باشد، تیموم‌های خوش‌خیم و بدخیم و SCLC، تومورهای رایج مسبب آن هستند. تجویز فنی‌توئین، کاربامازپین، و تعویض پلاسما سبب بهبود علایم می‌شود.

نوروپاتی خودمختار پارانئوپلاستیک معمولاً به‌عنوان بخشی از اختلالات دیگر مانند LEMS و انسفالومیلیت ایجاد می‌شود. این اختلال ممکن است به‌ندرت به‌صورت نوروپاتی خودمختار خالص یا غالب همراه با اختلال عملکرد کولینرژیک یا آدرنرژیک در سطوح پیش‌عقده‌ای یا پس‌عقده‌ای رخ دهد. بیماران مبتلا ممکن است دچار عوارض متعدد تهدیدکنندهٔ حیات مانند پارزی گوارشی همراه با انسداد کاذب، دیس‌ریتمی‌های قلبی، و هیپوتانسیون وضعیتی شوند. از دیگر ویژگی‌های بالینی می‌توان به غیر طبیعی بودن پاسخ‌های مردمک، خشکی دهان، عدم تعریق، اختلال نعوظ، و مشکلاتی در کنترل اسفنکترها اشاره کرد. این اختلال به‌همراه چندین تومور رخ می‌دهد، از جمله SCLC، سرطان لوزالمعده یا بیضه، تومورهای کارسینوئید، و لنفوم. از آنجایی که علایم خودمختار می‌توانند علایمی باشند که بیمار مبتلا به انسفالومیلیت با آنها مراجعه می‌کند، باید وجود آنتی‌بادی‌های anti-Hu و anti-CRMP5 را در سرم جستجو کرد. آنتی‌بادی‌های ضد گیرندهٔ استیل‌کولین نورونی عقده‌ای (نوع آلفا-۳)، علت ایجاد گانگلیونوپاتی خودمختار خود- ایمنی هستند؛ این اختلال، اغلب بدون هیچ‌گونه ارتباطی با سرطان ایجاد می‌شود (فصل ٤٥٤).

سندرم میاستنیک لامبِرت- ایتون

LEMS در فصل ٤٦١ شرح داده خواهد شد.

میاستنی گراو

میاستنی گراو در فصل ٤٦١ شرح داده خواهد شد.

پلی‌میوزیت - درماتومیوزیت

پلی‌میوزیت و درماتومیوزیت به تفصیل در **فصل ۳۸۸** کتاب هاریسون شرح داده شده‌اند.

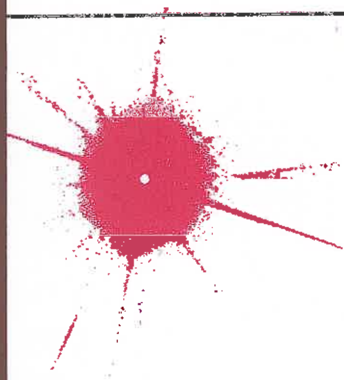
میوپاتی حاد نکروزان

بیماران مبتلا به این سندرم، دچار میالژی و پیشرفت سریع ضعف در عضلات تنفسی و حلق و اندام‌ها می‌شوند که اغلب به مرگ می‌انجامد. آنزیم‌های عضلانی سرم افزایش یافته، و بیوپسی عضلانی نیز نکروز وسیع را بدون التهاب یا با حداقل التهاب و گاهی رسوب کمپلمان نشان می‌دهد. این اختلال به‌عنوان نوعی تظاهر پارانئوپلاستیک سرطان‌های مختلفی از جمله SCLC و سرطان دستگاه گوارش، پستان، کلیه، پروستات، و غیره رخ می‌دهد. گلوکوکورتیکوئیدها و درمان تومور زمینه‌ای، به‌ندرت سبب کنترل این اختلال می‌شوند.

سندرم‌های بینایی پارانئوپلاستیک

این گروه از اختلالات، شبکیه و با شیوع کمتر، اووه و اعصاب بینایی را درگیر می‌سازد. عبارت *رتینوپاتی ناشی از سرطان*، برای توصیف اختلال عملکرد پارانئوپلاستیک سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی مورد استفاده قرار می‌گیرد که وجوه مشخصهٔ آن عبارت‌اند از حساسیت به نور، اختلال پیشروندهٔ بینایی و درک نور، اسکوتوم‌های مرکزی یا حلقه‌ای، شب‌کوری، و کاهش پاسخ‌های فتوپتیک و اسکوپتیک در الکترورتینوگرام (ERG). شایع‌ترین تومور مسبب در این میان، SCLC است. رتینوپاتی ناشی از ملانوم، بیماران مبتلا به ملانوم جلدی متاستاتیک را درگیر می‌سازد. بیماران، دچار شروع حاد شب‌کوری و فتوپسی‌های سوسو کننده یا چشمک‌زننده یا ضربانی می‌شوند. در ERG، کاهش امواج b به‌همراه امواج a طبیعی سازگاری با تاریکی دیده می‌شوند. اووئیت و نوریت عصب بینایی پارانئوپلاستیک بسیار ناشایع بوده و ممکن است به‌دلیل انسفالومیلیت ایجاد شوند. برخی بیماران مبتلا به نوریت عصب بینایی و اووئیت پارانئوپلاستیک، دارای آنتی‌بادی‌های anti-CRMP5 هستند.

برخی رتینوپاتی‌های پارانئوپلاستیک، با انواعی از آنتی‌بادی‌های سرمی همراه هستند که اختصاصاً با زیرگروهی از سلول‌های شبکیه واکنش می‌دهند که دچار اضمحلال می‌شوند، و همین امر، از روند بیماریزایی با واسطهٔ ایمنی حکایت دارد **(جدول ۲-۱۲۲)**. رتینوپاتی‌های پارانئوپلاستیک معمولاً به‌دنبال درمان بهبود نمی‌یابند، هرچند که در مواردی نادر، پاسخ به گلوکوکورتیکوئیدها، تعویض پلاسما، و IVIg گزارش شده است.



بخش سوم

مراقبت‌های ویژهٔ نورولوژیک

۳۲۸ کوما (اغما)

Allan H. Ropper

کوما (اغما) یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین مشکلات در طب عمومی است، و درصد قابل ملاحظه‌ای از موارد پذیرش به بخش‌های اورژانس را تشکیل داده و در تمامی بخش‌های بیمارستانی رخ می‌دهد. کوما مستلزم توجه فوری بوده و به برخوردی سازمان‌یافته نیاز دارد.

پیوستاری از حالات کاهش سطح هشیاری وجود دارد که شدیدترین آنها کوما است، و بنا به‌تعریف عبارت است از حالت شبه خواب عمیق که فرد را نمی‌توان از آن بیدار کرد. بُهت، به درجهٔ بالاتری از قابلیت بیدار شدن اشاره دارد که در آن، بیمار را می‌توان با محرک‌هایی قوی، به‌طور موقت بیدار کرد، و با رفتارهای حرکتی همراه است که سبب اجتناب از محرک‌های ناخوشایند یا آزارنده می‌شود. خواب‌آلودگی، که همهٔ افراد با آن آشنا هستند، شبیه خواب سبک بوده و وجوه مشخصهٔ آن عبارت‌اند از قابلیت بیدار شدن آسان و باقی ماندن در حالت هشیاری برای دوره‌هایی کوتاه. خواب‌آلودگی و بُهت، معمولاً با درجاتی از سردرگمی همراه هستند (فصل ۳۴). توصیف دقیق و روایت‌گونهٔ سطح بیداری و نوع پاسخ‌های ایجاد شده توسط محرک‌های مختلف که بر بالین بیمار مشاهده می‌شود، از به‌کار بُردن عباراتی مبهم مانند بی‌حالی، نیمه‌اغما، یا کندی ذهن بهتر است.

بیماری‌های مختلفی که با عدم پاسخ‌دهی بیمار همراه هستند و کوما را تقلید می‌کنند، به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار خواهند گرفت، زیرا دارای اهمیتی ویژه هستند. حالت نباتی، بیانگر حالتی به‌ظاهر بیدار ولی بدون قدرت پاسخ‌دهی در بیماری است که از کوما خارج شده است. در حالت نباتی، پلک چشم ممکن است باز شده، و فرد را بیدار نشان دهند؛ البته عملکردهای تنفسی و خودمختار همچنان حفظ می‌شوند. خمیازه، سرفه، بلع، و حرکات سر و اندام‌ها پابرجا باقی می‌مانند، و بیمار ممکن است بتواند اجسامی که به‌صورت دیداری به وی نشان داده می‌شود را دنبال کند، ولی پاسخ‌های معنی‌دار ارائه شده نسبت به محیط بیرونی و درونی وجود نداشته یا بسیار اندک هستند- یعنی اصولاً «کومای بیدار». واژهٔ *نباتی*، واژهٔ مناسبی نیست زیرا ممکن است مورد سوء تعبیر قرار گیرد. البته همواره نشانه‌های همراه وجود دارند که بیانگر آسیب وسیع به هر دو نیمکرهٔ مغزی هستند، مانند قرار گرفتن اندام‌ها در وضعیت دِسِربره یا دِکورتیکه و نیز عدم پاسخ به محرک‌های دیداری (ادامهٔ مطلب را ببینید). در حالت هشیاری حداقل که از شدت کمتری برخوردار بوده ولی شباهت بسیاری به حالت نباتی دارد، بیمار رفتارهای حرکتی یا کلامی بدوی را بروز می‌دهد که اغلب به‌صورت خودبخود بوده ولی گاهی نیز در پاسخ به لمس، محرک‌های دیداری، یا فرامین صورت می‌گیرند. ایست قلبی همراه با کاهش خونرسانی به مغز و آسیب به سر، شایع‌ترین علل حالت نباتی و حالت هشیاری حداقل به‌شمار می‌روند (فصل‌های ۳۲۷ و ۳۳۰ را ببینید). پیش‌آگهی بازگشت توانایی‌های ذهنی به‌دنبال استقرار حالت نباتی به‌مدت چند ماه، بسیار ضعیف بوده، و پس از یک‌سال تقریباً صفر است؛ به‌همین دلیل از عبارت *حالت نباتی پایدار* استفاده می‌شود. با بررسی دقیق اکثر گزارش‌های مربوط به بهبود چشمگیر، مشخص می‌شود که این موارد نیز تابع همان قوانین معمول پیش‌آگهی هستند، ولی موارد نادری نیز وجود داشته‌اند که در آنها، بیمار دچار کم‌توانی شدید نیز بهبود یافته و در مواردی نادر در دوران کودکی، حتی به حالت بهتری منجر شده باشد. اگر رفتار بیمارانی که در حالت نباتی یا در حالت هشیاری حداقل قرار دارند، به‌غلط معنی‌دار قلمداد شود، می‌تواند سبب بروز تشویش و مشکلاتی بسیار گردد. از دگر سو، مطالعات تصویربرداری عملکردی نشان داده‌اند که در درصد اندکی از موارد پس از تروما، فعالیت مغزی معنی‌دار در پاسخ به محرک‌های کلامی و سایر محرک‌ها وجود دارند، و همین امر، سبب شده است این پرسش دوباره شود که آیا این بیماران، فاقد هرگونه توانایی شناخت هستند یا خیر.

صرف‌نظر از حالات فوق‌الذکر، چندین سندرم که بر سطح هشیاری تأثیر می‌گذارند، ممکن است به‌اشتباه، بُهت یا کوما تفسیر شوند. موتیسم (گنگی) آکینتیک، به نوعی حالت بیدار کامل یا ناکامل اشاره دارد که در آن، بیمار می‌تواند تفکر و تأثیرگذاری کند (که نشانهٔ آن، نقل کردن وقایع است)، ولی عملاً گنگ و بی‌حرکت باقی می‌ماند. این وضعیت، از آسیب به مناطقی از هسته‌های تالاموسی میانی یا قطعات پیشانی (به‌ویژه

ضایعاتی که در بخش‌های عمقی و یا بر سطوح حدقه‌ای- پیشانی قرار گرفته باشند) و یا از هیدروسفالی شدید ناشی می‌شود. واژهٔ بی‌ارادگی، حالت خفیف‌تری از موتیسم آکینتیک را توصیف می‌کند که با کُندی ذهنی و جسمی، و کاهش توانایی آغاز فعالیت مشخص می‌شود. بی‌ارادگی، معمولاً در اثر آسیب به قطعات پیشانی و اتصالات آن ایجاد می‌شود (فصل ۳۶).

کاتاتونی، عبارت است از نوعی سندرم گنگ و کم‌تحرکی غیر عادی که به‌عنوان بخشی از روان‌پریشی (معمولاً اسکیزوفرنی یا افسردگی اساسی) رخ می‌دهد. بیماران کاتاتونیک، چند حرکت معدود ارادی یا پاسخ‌گویانه را انجام می‌دهند، هرچند که قادر هستند پلک بزنند، ببلعند، و ممکن است ناراحت به‌نظر نرسند. با این حال، نشانه‌هایی دال بر عدم پاسخ‌دهی بیمار وجود دارند، هرچند که پی بُردن به آنها مستلزم مهارت بالای فرد معاینه‌کننده است. برای مثال، فرد مبتلا فعالانه در برابر بالا بُردن پلک مقاومت می‌کند، پلک زدن در پاسخ به تهدید بینایی رخ می‌دهد، و چشم‌ها به‌طور همزمان با چرخش سر حرکت می‌کنند، که هیچ‌یک از اینها، با وجود نوعی ضایعهٔ مغزی که سبب عدم پاسخ‌دهی شود، مطابقت ندارند. باقی ماندن وضعیت اندام‌ها در وضعیتی که فرد معاینه‌کننده به آنها داده است (و «انعطاف‌پذیری مومی‌شکل» یا کاتالپسی نامیده می‌شود)، از وجوه مشخصهٔ کاتاتونی بوده ولی نشانهٔ ثابتی نیست. این بیماران پس از بهبود، اغلب خاطراتی از رویدادهایی را به‌یاد می‌آورند که در حین بُهت کاتاتونیک‌شان رخ داده بودند. کاتاتونی ظاهراً به موتیسم آکینتیک شباهت دارد، ولی در آن اثری از شواهد بالینی آسیب مغزی مانند نشانه‌های بابنسکی و افزایش تونوسیتهٔ اندام‌ها دیده نمی‌شود. مشکل اختصاصی کوما در مرگ مغزی در ادامهٔ گفتار شرح داده خواهد شد.

حالت قفل‌شده، نوع دیگری از کومای کاذب را توصیف می‌کند که در آن، فرد بیدار به‌هیچ وجه نمی‌تواند تکلم کرده یا حرکات ارادی را انجام دهد، ولی بالا بردن پلک و حرکات چشم عمودی ارادی در وی حفظ شده‌اند، و لذا به بیمار اجازه می‌دهند تا با ذهنی باز، پیام‌هایی را ارائه دهد. واکنش‌پذیری مردمک‌ها، طبیعی است. چنین افرادی حتی توانسته‌اند با استفاده از رمز مورس، رساله‌های کاملی را نیز به‌رشتهٔ تحریر درآورند. علت اصلی ایجاد این حالت، انفارکتوس یا خونریزی بخش شکمی پل مغزی است که سبب قطع تمامی مسیرهای نزولی (قشری- نخاعی و قشری- پیازی) می‌شود. یک حالت مشابه از بیداری ولی درعین حال آوران‌زدایی، در اثر فلج کامل عضلات در موارد شدید سندرم گیلن- باره (فصل ٤٦٠)، نوروپاتی ناشی از بیماری‌های وخیم (فصل ۳۳۰)، و مسدود شدن پیوستگاه عصبی- عضلانی در اثر داروها رخ می‌دهد.

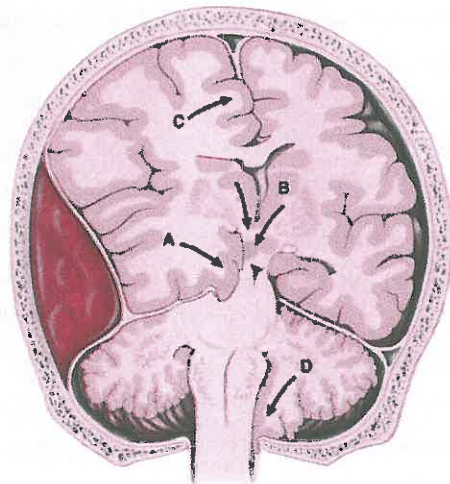
آناتومی و فیزیولوژی کوما

تقریباً تمامی موارد کاهش سطح هشیاری را می‌توان به اختلالاتی گسترده در نیمکره‌های مغزی یا کاهش فعالیت یک سیستم آگاه‌سازندهٔ تالاموسی- قشری ویژه به‌نام دستگاه فعال‌کنندهٔ مشبک (RAS) نسبت داد. برای حفظ سطح هشیاری و همبستگی تفکر، عملکرد صحیح این دستگاه، رشته‌های صعودی آن به قشر مغز، و خود قشر مغز ضروری است. در نتیجه، علل اصلی کوما عبارت‌اند از: (۱) ضایعاتی که سبب تخریب RAS در بخش فوقانی مغز میانی یا رشته‌های آن می‌شوند؛ (۲) تخریب بخش‌های وسیعی از نیمکره‌های مغزی؛ یا (۳) تضعیف عملکرد مشبک- مغزی توسط داروها، توکسین‌ها، یا اختلالات متابولیک مانند هیپوگلیسمی، آنوکسی، اورمی، و نارسایی کبدی.

مجاورت RAS با آن دسته از ساختمان‌های مغز میانی که حرکات چشم و عملکرد مردمک‌ها را کنترل می‌کنند، تعیین جایگاه بالینی مسبب کوما را در بسیاری از موارد امکان‌پذیر می‌سازد. بزرگی مردمک به‌همراه از بین رفتن واکنش به نور و از بین رفتن حرکات عمودی و نزدیک‌کنندهٔ چشم‌ها، حکایت از آن دارد که ضایعهٔ مورد نظر، در بخش فوقانی ساقهٔ مغزی قرار دارد، یعنی در محل هسته‌هایی که تنظیم این عملکردها را برعهده دارند. در نقطهٔ مقابل، حفظ واکنش‌پذیری نسبت به نور و حفظ حرکات چشم، بخش فوقانی ساقهٔ مغز را تبرئه ساخته و نشان می‌دهد که علت ایجاد کوما، همانا ضایعات ساختمانی گسترده یا تضعیف متابولیک نیمکره‌های مغزی است.

کومای ناشی از فتق‌ها و ضایعات توده‌ای مغزی

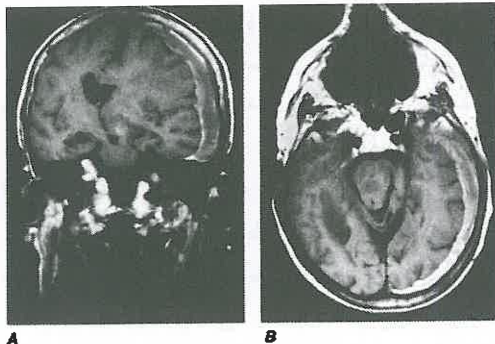
علاوه بر آنکه جمجمه، فضایی کاملاً محدود است، حفرهٔ جمجمه‌ای نیز توسط چین‌خوردگی‌های سخت‌شامه به‌سمت داخل، به بخش‌هایی تقسیم می‌شود. دو نیمکرهٔ مغزی توسط داس مغزی، و حفرات قدامی و خلفی توسط چادرینه از یکدیگر جدا می‌شوند. فتق، به جابجایی بافت مغزی توسط تودهٔ مجاور یا رویی به‌داخل یکی از بخش‌های مجاور اشاره دارد که در



شکل ۱-۳۲۸ انواع مختلف فتق مغزی؛ (*A*) قلابه‌ای (اونکال)؛ (*B*) مرکزی؛ (*C*) ترادامی؛ (*D*) از میان سوراخ.

حالت طبیعی نباید آن را اشغال کند. کوما و بسیاری از نشانه‌های مربوطهٔ آن را می‌توان به این جابجایی‌های بافتی نسبت داد، و ویژگی‌های بالینی خاصی نیز وجه مشخصهٔ شکل‌های خاصی از فتق هستند (شکل ۱-۳۲۸). اینها در واقع نشانه‌های «تعیین موقعیت کاذب» هستند، زیرا از فشرده شدن ساختمان‌های مغزی در فاصلهٔ دوری از تودهٔ مورد نظر نشأت می‌گیرند.

در شایع‌ترین شکل از فتق، بافت مغز از بخش فوق‌چادرینه‌ای جابجا شده و از طریق منفذ چادرینه‌ای، به بخش تحت‌چادرینه‌ای می‌رسد؛ این را فتق تراچادرینه‌ای می‌نامند. فتق تراچادرینه‌ای قلابه‌ای (اونکال) به فشرده شدن شکنج گیجگاهی میانی قدامی (قلابه [اونکوس]) به‌داخل منفذ چادرینه‌ای درست در سمت قدام مغز میانی و در مجاورت آن اشاره دارد (شکل ۱A-۳۲۸). قلابه، عصب سوم را در هنگامی که این عصب از فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای عبور می‌کند، تحت فشار قرار داده و سبب اتساع مردمک همان‌طرف می‌شود (رشته‌هایی که عملکرد پاراسمپاتیک مردمک را برعهده دارند، در بخش محیطی عصب واقع هستند). کومای حاصله نیز در اثر جابجایی شکنج پاراهیپوکامپال و در نتیجه فشرده شدن مغز میانی به‌سمت لبهٔ چادرینهٔ سمت مقابل رخ می‌دهد (شکل ۲-۳۲۸). جابجایی مغز میانی به‌سمت جانبی می‌تواند سبب فشرده شدن پایک مغزی سمت مقابل به لبهٔ چادرینه شده، و در



A B

شکل ۲-۳۲۸ تصاویر MRI با نمای تاجی (*A*) و محوری (*B*) از بیمار دچار بُهت و فلج عصب سوم سمت چپ که در اثر هماتوم تحت‌سخت‌شامه‌ای (ساب‌دورال) بزرگ سمت چپ (لبهٔ سفید مایل به‌خاکستری) ایجاد شده است. بخش فوقانی مغز میانی و بخش تحتانی تالاموس، تحت فشار قرار گرفته و در جهت افقی از تودهٔ مربوطه دور شده‌اند، و فتق تراچادرینه‌ای ساختمان‌های بخش میانی قطعهٔ گیجگاهی و از جمله قلابه (اونکوس) در سمت قدام دیده می‌شود. بطن جانبی در سمت مقابل این هماتوم، در اثر فشرده شدن بطن سوم، بزرگ شده است.

نتیجه ایجاد نشانهٔ بابنسکی و همی‌پارزی در سمت مقابل همی‌پارزی ناشی از تودهٔ مورد نظر شود (نشانهٔ کِرنوهان-وُلتمَن). فتق می‌تواند شریان‌های مغزی قدامی و خلفی را نیز در مسیر عبور آنها از برآمدگی‌های چادرینه‌ای تحت فشار قرار داده و سبب ایجاد انفارکتوس مغزی شود. این جابجایی‌ها می‌توانند بخش‌هایی از دستگاه بطنی را نیز مسدود ساخته و سبب ایجاد هیدروسفالی گردند.

فتق تراچادرینه‌ای مرکزی، از جابجایی متقارن ساختمان‌های تالاموسی به‌سمت پایین و از طریق منفذ چادرینه‌ای حکایت دارد که با فشرده شدن بخش فوقانی مغز میانی همراه است (شکل ۱B-۳۲۸). مردمک‌های میوتیک و خواب‌آلودگی، نشانه‌های هشدار دهنده هستند (برخلاف سندرم اونکال [قلابه‌ای] که در آن، مردمک متسع می‌شود). هر دو نوع فتق تراچادرینه‌ای مرکزی و قلابه‌ای، سبب فشرده شدن پیشروندهٔ ساقهٔ مغزی و در نتیجه ابتدا آسیب به مغز میانی و سپس آسیب به پل مغزی و سرانجام آسیب به بصل‌النخاع می‌شوند. نتیجهٔ حاصله، همانا توالی تقریبی نشانه‌های نورولوژیک است که با هر سطح از ابتلا مطابقت دارند. از دیگر شکل‌های فتق می‌توان به فتق ترادامی (جابجایی شکنج

کمربندی زیر داس مغزی و از ورای خط میانی، شکل ۳۲۸-1C) و فتق از طریق سوراخ (رانده شدن لوزه‌های مخچه به‌سمت پایین و به‌داخل سوراخ بزرگ، شکل ۳۲۸-1D) اشاره کرد که سبب فشرده شدن بصل‌النخاع، ایست تنفسی، و مرگ می‌شود.

البته همواره نمی‌توان ارتباط مستقیمی را میان شکل‌های مختلف فتق تراچادرینه‌ای و کوما پیدا کرد. خواب‌آلودگی و بُهت ممکن است با جابجایی افقی متوسط دیانسفال (تالاموس) و پیش از آشکار شدن فتق تراچادرینه‌ای رخ دهند. میزان کمی این جابجایی به‌سمت جانبی را می‌توان در تصاویر محوری سی‌تی‌اسکن و MRI تعیین کرد (شکل ۲-۳۲۸). در مورد توده‌هایی که به‌صورت حاد بزرگ می‌شوند، جابجایی افقی کلسیفیکاسیون غدهٔ صنوبری به‌میزان ۵-۳ میلی‌متر، معمولاً با خواب‌آلودگی، و به‌میزان ۸-۶ میلی‌متر با بُهت، و به‌میزان بیش از ۹ میلی‌متر با کوما همراه است. ورود بخش میانی قطعهٔ گیجگاهی به‌داخل منفذ چادرینه‌ای نیز در تصاویر سی‌تی‌اسکن و MRI به‌صورت محو شدن انبارک‌های احاطه‌کنندهٔ ساقهٔ مغزی دیده می‌شود.

کومای ناشی از اختلالات متابولیک

بسیاری از اختلالات متابولیک سیستمیک، به‌دلیل مختل کردن تحویل سوبستراهای انرژی (مانند اکسیژن، گلوکز) یا به‌دلیل ایجاد تغییراتی در تحریک‌پذیری نورونی (داروها و الکل، بیهوشی، و صرع)، سبب ایجاد کوما می‌شوند. آن دسته از اختلالات متابولیک که سبب ایجاد کوما می‌شوند، می‌توانند در حالات خفیف‌تر، سبب ایجاد نوعی حالت سردرگمی حاد شوند. بنابراین، در انسفالوپاتی‌های متابولیک، تیرگی شعور و کوما بر روی یک پیوستار قرار دارند.

نورون‌های مغزی کاملاً به جریان خون مغزی (CBF) و تحویل اکسیژن و گلوکز وابسته هستند. میزان CBF در مادهٔ خاکستری حدود ۷۵ میلی‌لیتر به‌ازای هر ۱۰۰ گرم در دقیقه در مادهٔ خاکستری و ۳۰ میلی‌لیتر به‌ازای هر ۱۰۰ گرم در دقیقه در مادهٔ سفید است (یعنی میانگین حدود ۵۵ میلی‌لیتر به‌ازای هر ۱۰۰ گرم در دقیقه)؛ میزان مصرف اکسیژن معادل ۳/۵ میلی‌لیتر به‌ازای هر ۱۰۰ گرم در دقیقه بوده و میزان مصرف گلوکز معادل ۵ میلی‌گرم به‌ازای هر ۱۰۰ گرم در دقیقه است. ذخایر مغزی گلوکز می‌توانند انرژی مورد نیاز برای حدود ۲ دقیقه را پس از مختل شدن جریان خون تأمین کرده، و ذخایر اکسیژن نیز ۱۰-۸ ثانیه پس از قطع جریان خون باقی می‌مانند. اگر به‌طور هم‌زمان، هیپوکسی و ایسکمی نیز وجود داشته باشند، گلوکز با سرعت بیشتری به‌اتمام خواهد رسید. در چنین شرایطی، ریتم نوار مغزی (الکتروانسفالوگرام- EEG) به‌طور منتشر آهسته شده که وجه مشخصهٔ انسفالوپاتی‌های متابولیک است، و با وخیم‌تر شدن وضعیت تحویل سوبسترا، سرانجام فعالیت الکتریکی مغز متوقف خواهد شد.

برخلاف هیپوکسی- ایسکمی، که سبب تخریب نورون‌ها می‌شود، اکثر اختلالات متابولیک مانند هیپوگلیسمی، هیپوناترمی، هیپراُسمولاریته، هیپرکاپنی، هیپرکلسیمی، و نارسایی کبدی و کلیوی تنها سبب ایجاد تغییرات نوروپاتولوژیک جزئی می‌شوند. اثرات برگشت‌پذیر این وضعیت‌ها بر روی مغز هنوز مشخص نشده‌اند، ولی ممکن است از اختلال در منابع انرژی، تغییر در جریان یون‌ها از ورای غشاهای نورونی، و اختلالاتی در عصب‌رسانه‌ها ناشی شوند. برای مثال، غلظت بالای آمونیاک در کومای کبدی، سبب مختل شدن متابولیسم انرژی مغزی و پمپ Na^+, K^+, ATPase شده، تعداد و اندازهٔ آستروسیت‌ها را افزایش می‌دهد، و سبب افزایش غلظت فرآورده‌های بالقوه توکسیک حاصل از متابولیسم آمونیاک می‌شود؛ ضمن آنکه ممکن است بر عصب‌رسانه‌ها نیز تأثیر گذارد (مانند تولید عصب‌رسانه‌های «کاذب» که در جایگاه گیرنده، فعال هستند). سازوکار انسفالوپاتی ناشی از نارسایی کلیوی نیز هنوز نامشخص است. اوره برخلاف آمونیاک، سبب ایجاد توکسیسیته در دستگاه عصبی مرکزی نمی‌شود، و علت چند- عاملی برای این انسفالوپاتی مطرح شده است، از جمله افزایش نفوذپذیری سد خونی- مغزی نسبت به مواد توکسیک مانند اسیدهای آلی و افزایش میزان کلسیم مغز و فسفات مایع مغزی- نخاعی.

کوما و تشنج، به‌طور شایع با تغییرات گسترده در تعادل سدیم و آب مغز همراه هستند. این تغییرات اسمولاریته، از اختلالات طبی سیستمیک ناشی می‌شوند، مانند کتواسیدوز دیابتی، حالت هیپراسمولار غیر کتوتیک، و هیپوناترمی به‌هر دلیل (مانند مسمومیت با آب، ترشح بیش از حد هورمون ضد ادراری، یا پپتیدهای ناتریورتیک دهلیزی). سطوح سدیم کمتر از ۱۲۵ میلی‌مول بر لیتر سبب ایجاد سردرگمی شده، و سطوح کمتر از ۱۱۵ میلی‌مول بر لیتر معمولاً با کوما و تشنج همراه

هستند. در کومای هیپراسمولار، اسمولاریتهٔ سرم معمولاً بیش از ۳۵۰ میلی‌اسمول بر لیتر است. هیپرکاپنی، سبب کاهش سطح هشیاری به‌صورت متناسب با میزان افزایش فشار دی‌اکسید کربن (CO_2) در خون می‌شود. در تمامی این انسفالوپاتی‌های متابولیک، میزان تغییرات نورولوژیک تا حد بسیاری به سرعت ایجاد تغییرات سرمی بستگی دارد. ماهیت پاتوفیزیولوژیک سایر انسفالوپاتی‌های متابولیک مانند انسفالوپاتی‌های ناشی از هیپرکلسیمی، هیپوتیروئیدیسم، کمبود ویتامین B_{12}، و هیپوترمی به‌طور قطعی مشخص نشده است، ولی می‌توانند از تغییراتی در ماهیت بیوشیمیایی دستگاه عصبی مرکزی، عملکرد غشاها، یا عصب‌رسانه‌ها ناشی شوند.

کومای صرعی تشنج الکتریکی عمومی، حتی در غیاب تشنج حرکتی نیز با کوما همراه است (استاتوس اپیلپتیکوس بدون تشنج). کومای خودمحدود شونده‌ای که پس از تشنج رخ می‌دهد و حالت پس از تشنج نامیده می‌شود، ممکن است به‌دلیل اتمام منابع انرژی یا اثرات آن دسته از مولکول‌های توکسیک موضعی باشد که فرآوردهٔ جانبی تشنج قلمداد می‌شوند. حالت پس از تشنج، سبب آهسته شدن کلی و پیوستهٔ فعالیت EEG زمینه‌ای (به‌صورتی مشابه با آنچه در انسفالوپاتی‌های متابولیک رخ می‌دهد) می‌شود.

کومای توکسیک (و از جمله ناشی از دارو) این دستهٔ شایع از انسفالوپاتی، تا حد بسیاری برگشت‌پذیر بوده و هیچ‌گونه آسیبی برجای نمی‌گذارد، مشروط بر آنکه نارسایی قلبی- تنفسی ایجاد نکرده باشد. توکسین‌ها و داروهای پرشماری می‌توانند عملکرد دستگاه عصبی را تضعیف کنند. برخی از آنها با تأثیر بر هسته‌های ساقهٔ مغزی (و از جمله RAS) و قشر مغز، هر دو، سبب ایجاد کوما می‌شوند. ترکیب نشانه‌های قشری و ساقهٔ مغزی، که در مصرف بیش از حد برخی داروها دیده می‌شود، ممکن است به تشخیص نادرست بیماری ساختمانی ساقهٔ مغز منجر گردد. مصرف بیش از حد داروهای دارای اثرات آتروپینی، سبب ایجاد نشانه‌هایی مانند اتساع مردمک‌ها، تاکی‌کاردی، و خشکی پوست می‌شود؛ مصرف بیش از حد مواد افیونی سبب ایجاد مردمک‌های نوک سوزنی با قطر کمتر از ۱ میلی‌متر می‌شود.

کومای ناشی از آسیب گسترده به نیمکره‌های مغزی

این دسته، که شامل چند اختلال غیر مرتبط با یکدیگر است، از آسیب ساختمانی مغزی گسترده‌ای ناشی می‌شود که علایم و نشانه‌های اختلال متابولیک قشر مغز را تقلید می‌کند. هیپوکسی- ایسکمی، احتمالاً شناخته‌شده‌ترین این علل بوده و در آن نمی‌توان از همان بدو امر، اثرات برگشت‌پذیر حاد محرومیت مغز از اکسیژن را از اثرات بعدی آسیب نورونی ناشی از آنوکسی افتراق داد. آسیب مغزی گستردهٔ مشابهی ممکن است در اثر اختلالاتی ایجاد شود که عروق خونی کوچک را در سرتاسر مغز مسدود می‌کنند؛ از این اختلالات می‌توان به مالاریای مغزی، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک، و هیپرویسکوزیته اشاره کرد. آسیب منتشر مادهٔ سفید در اثر ترومای جمجمه یا بیماری‌های میلین‌زدای التهابی نیز می‌تواند سندرم کومای مشابهی را ایجاد کند.

برخورد با بیمار: کوما

نمایش ویدئویی روش معاینهٔ بیمار کومایی در فصل ۳۲۹e نشان داده شده است.

پیش از ارزیابی نورولوژیک، باید به حل مشکلات قلبی- عروقی و تنفسی حاد پرداخت. در اکثر موارد، ارزیابی طبی کامل (به‌استثنای نشانه‌های حیاتی، فوندوسکوپی، و معاینهٔ سفتی گردن) را باید تا هنگامی به‌تعویق انداخت که شدت و ماهیت کوما در ارزیابی نورولوژیک مشخص شده باشد. **برخورد با بیمار دچار کومای ناشی از ترومای جمجمه، در فصل ۴۵۷e شرح داده شده است.**

شرح حال

علت کوما ممکن است بلافاصله مشهود باشد، مثلاً در موارد تروما، ایست قلبی، با مصرف دارو یا مواد مخدر در حضور شاهدان عینی. در سایر موارد، توجه به چند نکتهٔ خاص، مفید خواهد بود: (۱) شرایط حاکم و سرعت ایجاد علایم نورولوژیک؛ (۲) علایم قبلی (سردرگمی، ضعف، سردرد، تب، تشنج، گیجی، دوبینی، یا استفراغ)؛ (۳) مصرف داروها، مواد مخدر، یا الکل؛ و (۴) بیماری مزمن کبدی، کلیوی، ریوی، قلبی، یا بیماری طبی دیگر. پرسیدن پرسش‌های بی‌واسطه

از اعضای خانواده، شاهدان عینی، و تکنسین‌های آمبولانس که در صحنه حاضر بوده‌اند، چه حضوری و چه از طریق تماس تلفنی، از بخش‌های مهم ارزیابی در صورت امکان است.

معاینهٔ فیزیکی عمومی

وجود تب از عفونت سیستمیک، مننژیت باکتریایی، انسفالیت، گرمازدگی، سندرم نورولپتیک بدخیم، هیپرترمی بدخیم ناشی از داروهای بیهوشی، یا مسمومیت با داروهای آنتی‌کولینرژیک حکایت دارد. فقط در مواردی نادر می‌توان تب را به ضایعه‌ای نسبت داد که سبب مختل شدن مراکز تنظیم دمای هیپوتالاموس شده باشد («تب مرکزی»). تشنج شدید ممکن است دمای بدن را اندکی افزایش دهد. هیپوترمی نیز در حالات زیر دیده می‌شود: مسمومیت با الکل، باربیتورات، ترکیبات رخوت‌زا، یا فنوتیازین؛ هیپوگلیسمی؛ نارسایی گردش خون محیطی؛ یا هیپوتیروئیدیسم شدید. هیپوترمی می‌تواند چنانچه دمای بدن به کمتر از ۳۱ درجهٔ سانتی‌گراد (۸۷/۸ درجهٔ فارنهایت) برسد، به‌خودی‌خود سبب ایجاد کوما شود. تاکی‌پنه می‌تواند بیانگر اسیدوز سیستمیک یا پنومونی یا به‌ندرت، ارتشاح مغز توسط لنفوم باشد. الگوهای تنفسی غیر طبیعی که از اختلالات ساقهٔ مغزی حکایت دارند، در ادامه شرح داده خواهند شد. هیپرتانسیون شدید، بیانگر انسفالوپاتی هیپرتانسیو یا خونریزی مغزی یا آسیب به سر است. هیپوتانسیون، وجه مشخصهٔ کومای ناشی از مسمومیت با الکل یا باربیتورات، خونریزی داخلی، انفارکتوس میوکارد، سپسیس، هیپوتیروئیدیسم مفرط، یا بحران آدیسونی است. در معاینهٔ فوندوسکوپیک می‌توان خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای (خونریزی‌های تحت‌هیالوئیدی)، انسفالوپاتی هیپرتانسیو (اگزوداً، خونریزی، تغییراتی در محل تقاطع عروق، ادم پاپی)، و افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای یا همان ICP (ادم پاپی) را مشاهده کرد. پتشی جلدی، از موارد زیر حکایت دارد: پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک، مننگوکوکسمی، یا استعداد به خونریزی همراه با خونریزی درون‌مغزی. سیانوز و تغییر رنگ پوست به‌رنگ قرمز یا به‌صورت کم‌خونی، از شواهد دیگری هستند که نشان می‌دهند علت ایجاد کوما، منواکسید کربن یا نوعی بیماری سیستمیک زمینه‌ای است.

معاینهٔ نورولوژیک

پزشک باید بیمار را پیش از آنکه هرگونه مداخله‌ای بر روی وی صورت گرفته باشد، معاینه کند. وول خوردن در داخل بستر، بلندکردن دست به‌سمت صورت، انجام حرکات ضربدری با پاها، خمیازه کشیدن، بلعیدن، سرفه‌کردن، یا ناله کردن، بیانگر حالت خواب‌آلوده هستند که به بیداری طبیعی نزدیک است. فقدان حرکات بی‌قراری در یک سمت یا چرخش اندام تحتانی به‌سمت خارج، بیانگر همی‌پلژی است. حرکات انقباضی متناوب یک پا، انگشت، یا عضلهٔ صورت می‌تواند تنها نشانهٔ تشنج باشد. میوکلونوس چندکانونی تقریباً همیشه بیانگر وجود نوعی اختلال متابولیک و به‌ویژه اورمی، آنوکسی، مسمومیت دارویی (بالاخص با لیتیم یا هالوپریدول)، یا نوعی بیماری پریونی است (فصل ۴۵۳e). در بیمار سردرگم و خواب‌آلوده، حرکات بال‌بال‌زدن دوطرفه، نشانهٔ خاصی از انسفالوپاتی متابولیک یا مسمومیت دارویی است.

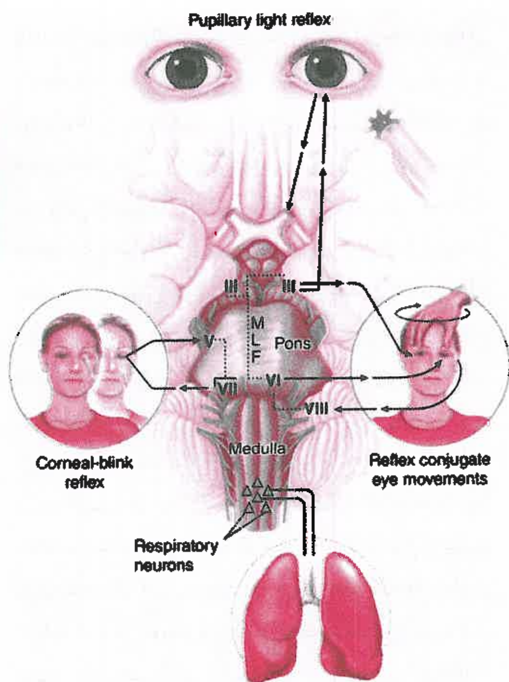
رژیدیتهٔ دِکورتیکه و رژیدیتهٔ دِسربره، یا اصطلاحاً «وضعیت‌گیری»، بیانگر حرکات قالبی (کلیشه‌ای) اندام‌های فوقانی و تحتانی هستند که به‌صورت خودبخود و یا به‌دنبال تحریک حسی رخ می‌دهند. فلکسیون آرنج‌ها و مچ دست‌ها و سوپیناسیون بازو (وضعیت‌گیری دِکورتیکه) بیانگر آسیب دوطرفه به بخش فوقانی مغز میانی است، درحالی‌که اکستانسیون آرنج‌ها و مچ دست‌ها به‌همراه پروناسیون (وضعیت‌گیری دِسربره)، بیانگر آسیب به مسیرهای حرکتی در مغز میانی یا بخش دُمی دیانسفال است. حالت کمتر شایعی که ترکیبی از اکستانسیون بازو به‌همراه فلکسیون اندام تحتانی یا شل بودن اندام‌های تحتانی است، در ضایعات پل مغزی دیده می‌شود. این مفاهیم، از مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی به‌دست آمده‌اند و نمی‌توان آنها را دقیقاً در مورد کوما در انسان به‌کار بُرد. در حقیقت، هر نوع اختلال حاد و گسترده، صرف‌نظر از محل آن، اغلب سبب اکستانسیون اندام شده، و تقریباً تمامی وضعیت‌گیری‌های اکستانسور با گذشت زمان به وضعیت عمدتاً فلکسور تبدیل می‌شوند.

سطح بیداری

برای تعیین آستانهٔ بیداری و پاسخ حرکتی هر سمت از بدن، از توالی محرک‌هایی با شدت فزاینده استفاده می‌شود. البته نتایج این تست ممکن است از دقیقه‌ای تا دقیقهٔ دیگر تغییر کرده، و لذا انجام معاینات متوالی مفید خواهد بود. تحریک منافذ بینی با استفاده از پنبهٔ تابیده شده، یک محرک متوسط برای بیدار کردن است- تمامی بیماران به‌جز بیمارانی که در کوما یا بُهت عمیق هستند، سر خود را برمی‌گردانند و تا حدی بیدار می‌شوند. اگر بیمار از دست خود برای کنار زدن محرک مزاحم استفاده کند، حتی درجهٔ بالاتری از پاسخ‌دهی وجود دارد. فشار بر روی برآمدگی‌های استخوانی مشت بسته یا هر برآمدگی استخوانی دیگر و تحریک با استفاده از نوک سوزن، روش‌های ملایمی از محرک‌های آزارنده هستند؛ نیشگون گرفتن پوست، سبب ایجاد اکیموزهای نامشهود شده و معمولاً ضروری نبوده، ولی ممکن است برای ایجاد حرکات پس‌کشیدنی دورشوندهٔ اندام‌ها مفید باشد. وضعیت‌گیری در پاسخ به محرک‌های آزارنده، بیانگر آسیب شدید به دستگاه قشری- نخاعی است، درحالی‌که حرکت پس‌کشیدنی دورشوندهٔ یک اندام معمولاً هدفمند بوده و بیانگر سالم بودن دستگاه قشری- نخاعی خواهد بود. وضعیت‌گیری می‌تواند به‌صورت یک‌طرفه نیز باشد و به‌طور هم‌زمان با حرکات هدفمند اندام دیده شود که بیانگر آسیب ناکامل به سیستم حرکتی است.

رفلکس‌های ساقهٔ مغزی

برای تعیین محل ضایعه در کوما، ارزیابی عملکرد ساقهٔ مغزی ضروری است (شکل ۳-۳۲۸). رفلکس‌های ساقهٔ مغزی که بدین منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند، عبارت‌اند از: اندازهٔ مردمک و واکنش آن نسبت به نور، حرکات خودبخود و برانگیختهٔ چشم، پاسخ‌های قرنیه، و الگوی تنفس. به‌عنوان قانون، این فعالیت‌های ساقهٔ مغزی (و به‌ویژه حرکات چشم و واکنش‌های مردمک) در کومای ناشی از بیماری نیمکره‌ای دوطرفه، حفظ می‌شوند. مع‌هذا، وجود نشانه‌های غیر طبیعی ساقهٔ مغزی همواره بیانگر آن نیست که ضایعهٔ اولیه در ساقهٔ مغزی قرار دارد، زیرا توده‌های واقع در نیمکره‌ها می‌توانند از طریق فتق‌های



شکل ۳-۳۲۸ معاینهٔ رفلکس‌های ساقهٔ مغزی در کوما. عملکرد عصب سوم و مغز میانی، با استفاده از واکنش مردمک نسبت به نور؛ عملکرد پل مغزی با استفاده از حرکات خودبخود و بازتابی چشم و پاسخ‌های قرنیه؛ و عملکرد بصل‌النخاع با استفاده از پاسخ‌های تنفسی و حلقی معاینه می‌شوند. حرکات چشم افقی و هماهنگ بازتابی، به ستون طولی میانی (MLF) بستگی دارند که هسته‌های عصب ششم و عصب سوم سمت مقابل را به‌یکدیگر متصل می‌کند. چرخش سر (رفلکس چشمی- سری) یا تحریک کالریک لابیرنت‌ها (رفلکس چشمی- دهلیزی) سبب ایجاد حرکات چشم دورشونده در سمت مقابل می‌شوند (جزئیات مربوطه در متن آمده است).

تراجادرینه‌ای که پیش از این شرح داده شدند، سبب ایجاد آسیب ثانویهٔ ساقهٔ مغزی شوند.

نشانه‌های مردمک واکنش‌های مردمک با استفاده از نور روشن و منتشر بررسی می‌شوند (که بهتر است نور اُفتالموسکوپ نباشد، زیرا نور را فقط بر روی بخش محدودی از شبکیه می‌تاباند). مردمک‌های گرد و واکنش‌گر

با اندازهٔ متوسط (۲/۵ تا ۵ میلی‌متر) اساساً آسیب مغز میانی را خواه اولیه باشد و خواه ثانویه به فشردگی، رد می‌کنند. در مردمک‌هایی با قطر کمتر از ۲ میلی‌متر، بررسی پاسخ به نور ممکن است دشوار باشد، و وجود نور روشن در اتاق سبب از بین رفتن واکنش‌پذیری مردمک می‌شود. یک مردمک متسع و با واکنش‌پذیری ضعیف (با قطر بیش از ۶ میلی‌متر) بیانگر فشرده شدن یا کشیده شدن عصب سوم به‌دلیل اثرات تودهٔ مغزی واقع در نواحی بالاتر است. اتساع مردمک سمت مقابل به یک تودهٔ نیمکره‌ای ممکن است رخ دهد، ولی رویدادی ناشایع است. مردمک بیضی‌شکل و مختصری خارج از مرکز، یک نشانهٔ گذار است که با مراحل اولیهٔ فشرده شدن مغز میانی- عصب سوم همراه است. شدیدترین نشانهٔ مردمک، یعنی مردمک‌های بدون پاسخ و متسع دوطرفه، بیانگر آسیب شدید مغز میانی بوده که معمولاً در اثر فشرده شدن توسط تودهٔ فوق‌چادرینه‌ای رخ می‌دهد. مصرف داروهای دارای فعالیت آنتی‌کولینرژیک، استفاده از قطره‌های چشمی میدریاتیک (متسع‌کنندهٔ) مردمک، و آسیب مستقیم به چشم، از علل گمراه‌کنندهٔ اتساع مردمک به‌شمار می‌روند.

میوز (تنگی مردمک) یک‌طرفه در کوما، به اختلال عملکرد رشته‌های وابران سمپاتیک نسبت داده شده است که از بخش خلفی هیپوتالاموس نشأت گرفته و در تگمنتوم ساقهٔ مغزی نزول می‌کنند تا به نخاع گردنی برسند. لذا میوز یک‌طرفه ارزش محدودی در تعیین محل ضایعه دارد، ولی یافته‌ای است که گهگاه در بیماران دچار خونریزی وسیع مغزی که تالاموس را تحت تأثیر قرار می‌دهد، دیده می‌شود. مردمک‌های واکنش‌گر و کوچک دوطرفه (۱ تا ۲/۵ میلی‌متر)- ولی نه نوک سوزنی- در انسفالوپاتی‌های متابولیک یا در ضایعات نیمکره‌ای دوطرفهٔ عمیق مانند هیدروسفالی یا خونریزی تالاموس دیده می‌شوند. حتی مردمک‌های واکنش‌گر کوچک‌تر (کمتر از ۱ میلی‌متر)، وجه مشخصهٔ مصرف بیش از حد باربیتورات یا ترکیبات نارکوتیک هستند، ولی ممکن است در خونریزی وسیع پل مغزی نیز دیده شوند. پاسخ به نالوکسان و وجود حرکات چشمی بازتابی (ادامهٔ مطلب را ببینید)، به افتراق بین این علل کمک می‌کنند.

حرکات چشم اولین اقدام برای بررسی چشم‌ها، بالا بردن پلک‌ها و مشاهدهٔ وضعیت کره‌های چشم در حالت استراحت و حرکات خودبخود آنها است. تونوسیتهٔ پلک، که از طریق بلند کردن پلک‌ها و توجه به مقاومت آنها در برابر باز شدن و سرعت بسته شدن آنها بررسی می‌شود، به‌سرعت و با پیشرفت عدم‌پاسخ‌دهی، پیشرفت می‌کند. واگرایی افقی چشم‌ها در حالت استراحت، وضعیتی طبیعی در خواب‌آلودگی قلمداد می‌شود. با عمیق‌تر شدن کوما، محورهای چشم ممکن است مجدداً به‌موازات یکدیگر درآیند.

حرکات خودبخود چشم در کوما اغلب به‌صورت حرکات افقی هماهنگ دیده می‌شوند. این یافته به‌تنهایی، آسیب به مغز میانی و پل مغزی را رد کرده و از همان اهمیت حرکات چشم بازتابی طبیعی برخوردار است (ادامهٔ مطلب را ببینید). انحراف افقی هماهنگ چشم‌ها به یک سمت بیانگر آسیب پل مغزی در سمت مقابل، و یا آسیب به قطعهٔ پیشانی در همان سمت است. این پدیده را می‌توان به‌صورت زیر خلاصه کرد: «*چشم‌ها به‌سمت ضایعهٔ نیمکره‌ای و سمت مقابل ضایعهٔ ساقهٔ مغزی نگاه می‌کنند*». تشنج نیز سبب رانده شدن چشم‌ها به یک سمت شده، ولی معمولاً حرکات کلونیک کره‌های چشم بر روی آن سوار می‌شود. چشم‌ها ممکن است گهگاه به‌صورتی متناقض، به‌سمت مقابل ضایعهٔ نیمکره‌ای عمیق نگاه کنند («چشم‌های قرار گرفته در مسیر نادرست»). در ضایعات تالاموس و بخش فوقانی مغز میانی و نوعاً خونریزی تالاموس، چشم‌ها به‌سمت پایین و داخل رانده می‌شوند. اصطلاح «بابینگ چشم‌ها» توصیف‌کنندهٔ حرکات سریع روبه‌پایین و آهستهٔ روبه‌بالای چشم‌ها به‌همراه از بین رفتن حرکات افقی چشم است که وجه تشخیصی آسیب دوطرفهٔ پل مغزی (معمولاً در اثر ترومبوز شریان قاعده‌ای) به‌شمار می‌رود. اصطلاح «دیپینگ چشم‌ها» بیانگر نوعی حرکت روبه‌پایین آهسته‌تر و فاقد ریتم است که متعاقب آن، حرکت روبه‌بالای سریع‌تر رخ می‌دهد و در بیماران دارای نگاه افقی بازتابی طبیعی دیده می‌شود؛ دیپینگ چشم‌ها معمولاً بیانگر آسیب آنوکسیک منتشر به قشر مغز است.

رفلکس‌های چشمی- سری، (که با حرکت دادن سر به‌صورت عمودی و یا از یک سمت به سمت دیگر و

مشاهدهٔ حرکات چشم در خلاف جهت حرکت سر بررسی می‌شوند)، به سالم بودن هسته‌های حرکتی چشم و مسیرهای اتصال متقابل آنها بستگی دارند که از مغز میانی تا پل مغزی و بصل‌النخاع امتداد دارند (شکل ۳-۳۲۸). این حرکات، که تا حدی به‌غلط، «چشمان عروسکی» نامیده می‌شوند (که به‌صورت دقیق‌تر به بالارفتن بازتابی پلک‌ها در هنگام فلکسیون گردن اطلاق می‌شود)، در بیمار بیدار به‌صورت طبیعی مهار می‌گردند. بنابراین، توانایی ایجاد آنها به دو نکته اشاره دارد: کاهش تأثیر قشر مغز بر روی ساقهٔ مغزی؛ و سالم بودن مسیرهای ساقهٔ مغزی؛ که نشان می‌دهند کوما در اثر ضایعه یا اختلال عملکرد نیمکره‌های مغزی ایجاد شده است. در نقطهٔ مقابل، عدم وجود حرکات بازتابی چشم، معمولاً بیانگر وجود آسیب در داخل ساقهٔ مغزی است، هرچند که در اثر مصرف بیش از حد برخی داروها نیز ممکن است ایجاد شود. در چنین شرایطی، طبیعی بودن اندازهٔ مردمک و واکنش آن نسبت به نور، اکثر موارد کومای ناشی از دارو را از آسیب ساختمانی به ساقهٔ مغزی افتراق می‌دهد.

تحریک حرارتی یا «کالُریک» دستگاه دهلیزی (پاسخ چشمی- دهلیزی)، محرک شدیدتری را برای رفلکس چشمی- سری ایجاد می‌کند، ولی اصولاً همان اطلاعات را فراهم می‌آورد. این تست با واردکردن آب سرد به‌داخل مجرای گوش خارجی و به‌منظور ایجاد جریان‌های همرفت (جابجایی) در لابیرنت‌ها انجام می‌شود. پس از سپری شدن تأخیری کوتاه، نتیجهٔ حاصله همانا انحراف تونیک هر دو چشم به‌سمت شستشو شده با آب سرد و نیستاگموس در سمت مقابل است. یادیار «COWS» به نسل‌هایی متمادی از دانشجویان پزشکی کمک کرده است تا جهت نیستاگموس را به‌خاطر بسپارند: "cold water opposite, warm water same" از بین رفتن حرکات چشمی هماهنگ القا شده، بیانگر آسیب به ساقهٔ مغزی است. وجود نیستاگموس اصلاحی، بیانگر آن است که قطعات پیشانی دارای عملکرد بوده و به ساقهٔ مغزی متصل هستند؛ بنابراین ممکن است کاتاتونی یا کومای هیستریک وجود داشته باشد.

اگر قرنیه با مقداری پنبهٔ تابیده لمس شود، پاسخی به‌صورت بسته شدن کوتاه‌مدت دوطرفهٔ پلک‌ها به‌طور طبیعی مشاهده خواهد شد. رفلکس قرنیه به سالم بودن مسیرهای پل مغزی میان عصب جمجمه‌ای پنجم (آوران) و هر دو عصب جمجمه‌ای هفتم (وابران) بستگی دارد؛ این تست در کنار حرکات رفلکسی چشم، تست مفیدی برای بررسی عملکرد پل مغزی قلمداد می‌شود. داروهای تضعیف‌کنندهٔ دستگاه عصبی مرکزی، سبب کاهش یا حذف پاسخ‌های قرنیه در مدت زمان اندکی پس از فلج شدن حرکات رفلکسی چشم ولی پیش از ناپدید شدن واکنش مردمک‌ها به نور می‌شوند. پاسخ قرنیه‌ای (و حلقی) ممکن است تا مدتی در همان سمت همی‌پلژی حاد از بین بروند.

الگوهای تنفسی این الگوها در مقایسه با سایر نشانه‌های ساقهٔ مغزی، ارزش کمتری در تعیین محل ضایعه دارند. تنفس سطحی، آهسته، ولی منظم، بیانگر تضعیف متابولیک یا ناشی از دارو است. تنفس شین- استوکس در شکل چرخه‌ای معمول‌اش که به یک دورهٔ کوتاه از آپنه ختم می‌شود، بیانگر آسیب به هر دو نیمکره یا تضعیف متابولیک بوده و در بسیاری از موارد با کومای سطحی همراه است. تنفس سریع و عمیق (کوسمال) معمولاً بیانگر اسیدوز متابولیک بوده ولی می‌تواند در ضایعات پل مغزی- مزانسفال نیز دیده شود. نفس‌های بریدهٔ نزعی (در شُرف مرگ)، به‌دلیل آسیب به بخش تحتانی ساقهٔ مغزی (بصل‌النخاع) رخ داده و به‌عنوان الگوی تنفسی انتهایی ناشی از آسیب شدید مغزی شناخته می‌شوند. برخی حالات دیگر از تنفس چرخه‌ای نیز شرح داده شده‌اند ولی از اهمیت کمتری برخوردار هستند.

بررسی‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری

بررسی‌هایی که بیشترین کارایی را در تشخیص کوما دارند، عبارت‌اند از تجزیهٔ شیمیایی- توکسیکولوژیک خون و ادرار، انجام سی‌تی‌اسکن یا MRI از جمجمه، نوار مغزی (EEG)، و بررسی مایع مغزی- نخاعی. تجزیهٔ گازهای خون شریانی در بیماران دچار بیماری ریوی و اختلالات اسید- باز مفید است. اختلالات متابولیکی که به‌طور شایع در طب بالینی با آنها مواجه می‌شویم، معمولاً با اندازه‌گیری الکترولیت‌ها، گلوکز، کلسیم، اُسمولاریته، و عملکرد کلیوی (نیتروژن اورهٔ خون) و کبدی (آمونیاک) تشخیص داده می‌شوند. در هر کومای حاد که

تشخیص، بلافاصله روشن نباشد، انجام تجزیهٔ توکسیکولوژیک ممکن است ضروری باشد. معهذا، وجود توکسین‌ها یا داروهای برون‌زاد، احتمال آنکه عواملی دیگر و به‌ویژه تروما به سر نیز در ایجاد حالت بالینی مربوطه نقش داشته باشند را رد نمی‌کند. اتانول با سطح ۴۳ میلی‌مول بر لیتر (۰/۲g/dL) در بیمارانی که به مصرف الکل عادت ندارند، معمولاً سبب مختل شدن فعالیت ذهنی می‌شود؛ و سطح بیش از ۶۵ میلی‌مول بر لیتر (۰/۳g/dL) آن نیز با بُهت همراه است. ایجاد تحمل، می‌تواند سبب شود که فرد الکلی مزمن، حتی در سطوح بیش از ۸۷ میلی‌مول بر لیتر (۰/۴ گرم بر دسی‌لیتر) نیز همچنان بیدار بماند.

در دسترس بودن سی‌تی‌اسکن و MRI سبب شده است تا توجه پژوهشگران نسبت به آن دسته از علل کوما معطوف شود که از طریق تصویربرداری قابل شناسایی هستند (مانند خونریزی، تومور، یا هیدروسفالی). این رویکرد اگرچه در برخی مواقع، مفید واقع خواهد شد، ولی تبدیل شدن آن به رویکرد اصلی، به‌دور از احتیاط است، زیرا اکثر موارد کوما (و سردرگمی)، خاستگاهی متابولیک یا توکسیک دارند. به‌علاوه، این ادعا که طبیعی بودن نتیجهٔ سی‌تی‌اسکن، وجود ضایعهٔ آناتومیک به‌عنوان علت کوما را رد می‌کند، ادعایی نادرست است. انفارکتوس هر دو نیمکرهٔ مغزی، انفارکتوس حاد ساقهٔ مغزی، انسفالیت، مننژیت، کنده شدن مکانیکی آکسون‌ها در نتیجهٔ ترومای بسته به سر، ترومبوز سینوس سهمی (ساژیتال)، و هماتوم تحت‌سخت‌شامه‌ای با چگالی یکسان با بافت مغزی مجاور، از اختلالاتی هستند که ممکن است تشخیص داده نشوند. با این حال، اگر منشأ کوما، ناشناخته باقی بماند، باید سی‌تی‌اسکن انجام شود.

نوار مغزی (EEG) (فصل ۴۴۲e) در حالات متابولیک یا ناشی از دارو مفید بوده، ولی به‌ندرت ارزش تشخیصی دارد. معهذا، برای مشخص ساختن کومای ناشی از تشنج فاقد حرکات بدن و شناسایی نشده به‌لحاظ بالینی، تست ضروری قلمداد شده و الگوهای کاملاً مشخصی را در انسفالیت ناشی از هرپس‌ویروس و بیماری پریونی (کروتزفلد- جاکوب) نشان می‌دهد. EEG می‌تواند در تشخیص آهسته‌شدن کلی فعالیت زمینه‌ای نیز مفید واقع شود که خود بیانگر شدت انسفالوپاتی است. اگر آهسته شدن امواج دارای ولتاژ بالا (امواج دلتا یا تری‌فازیک) در نواحی پیشانی، غالب باشد، نشانهٔ بارز کومای متابولیک (مثلاً در اثر نارسایی کبدی) است، و فعالیت سریع (بتا) به‌صورت گسترده بیانگر مصرف داروهای رخوت‌زا (مانند بنزودیازپین‌ها) است. الگوی خاص «کومای آلفا» که با فعالیت گستردهٔ امواجی با فرکانس ۸ تا ۱۲ هرتز مشخص می‌شود، ظاهراً به ریتم آلفای طبیعی بیداری شباهت دارد، ولی برخلاف فعالیت آلفای طبیعی، در اثر محرک‌های محیطی تغییر نمی‌کند. کومای آلفا در اثر آسیب پل مغزی یا آسیب منتشر قشر مغز ایجاد شده، و با پیش‌آگهی نامطلوبی همراه است. فعالیت آلفای طبیعی در EEG، که به‌دنبال تحریک بیمار مهار می‌شود، شک پزشک را به‌سمت سندرم قفل‌شده یا هیستری یا کاتاتونی نیز متمایل می‌سازد. با این وجود، مهم‌ترین کاربُرد امواج ثبت‌شدهٔ EEG در کوما، همانا مشخص ساختن تخلیهٔ صرعی ناآشکار به‌لحاظ بالینی است.

پونکسیون کمری امروزه کمتر از گذشته برای تشخیص کوما انجام می‌شود، زیرا تصویربرداری عصبی، می‌تواند به‌نحوی کارآمد، خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای وسیع و درون‌مغزی را رد کند. معهذا، بررسی مایع مغزی- نخاعی، همچنان نقش غیر قابل انکاری در تشخیص مننژیت و انسفالیت دارد. برای بیمارانی که دچار تغییر سطح هشیاری شده‌اند، معمولاً توصیه می‌شود که تصویربرداری قبل از پونکسیون کمری انجام گیرد تا وجود ضایعهٔ توده‌ای بزرگ در درون جمجمه رد شود. در صورت شک به مننژیت، کشت خون و تجویز آنتی‌بیوتیک معمولاً قبل از تصویربرداری صورت می‌گیرد (فصل ۱۶۴).

تشخیص افتراقی کوما

(جدول ۱-۳۲۸) علل کوما را می‌توان به سه دستهٔ کلی تقسیم کرد: علل فاقد نشانه‌های نورولوژیک کانونی (مانند انسفالوپاتی‌های توکسیک و متابولیک)؛ سندرم‌های مننژیت، که با تب یا سفتی گردن و افزایش سلول‌ها در مایع نخاعی مشخص می‌شوند (مانند مننژیت باکتریایی، خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای، انسفالیت)؛ و بیماری‌های همراه با نشانه‌های بارز کانونی (مانند سکتهٔ مغزی، خونریزی مغزی). بیماری‌هایی که سبب ایجاد کومای ناگهانی می‌شوند، عبارت‌اند از مصرف دارو، خونریزی مغزی، تروما، ایست قلبی، صرع، و انسداد شریان قاعده‌ای در اثر آمبولیسم. کومایی که به‌صورت تحت‌حاد تظاهر می‌کند، معمولاً ناشی از نوعی مشکل نورولوژیک یا طبی قبلی و یا با شیوع کمتر، ناشی از تورم ثانویهٔ مغز است که دور توده‌ای مانند تومور یا انفارکتوس مغزی را احاطه می‌کند.

جدول ۱-۳۲۸ تشخیص افتراقی کوما

۱. بیماری‌هایی که سبب ایجاد نشانه‌های نورولوژیک کانونی یا واقع در یک سمت نشده، و معمولاً با عملکردهای طبیعی ساقهٔ مغزی همراه هستند؛ نتیجهٔ سی‌تی‌اسکن و محتوای سلولی مایع مغزی- نخاعی طبیعی هستند

الف. مسمومیت‌ها: الکل، داروهای رخوت‌زا، ترکیبات افیونی، و غیره

ب. اختلالات متابولیک: آنوکسی، هیپوناترمی، هیپرناترمی، هیپرکلسیمی، اسیدوز دیابتی، هیپرگلیسمی هیپراُسمولار غیر کتوتیک، هیپوگلیسمی، اورمی، کومای کبدی، هیپرکاربی، بحران آدیسونی، حالات هیپوتیروئیدی و هیپرتیروئیدی، کمبود مفرط تغذیه‌ای

ج. عفونت‌های سیستمیک شدید: پنومونی، سپتی‌سمی، تب حصبه، مالاریا، سندرم واترهاوس- فریدریکسن

د. شوک به هر دلیل

ه. حالات پس از تشنج، استاتوس اپیلپتیکوس، استاتوس اپیلپتیکوس بدون تشنج

و. انسفالوپاتی هیپرتانسیو، اکلامپسی

ز. هیپرترمی شدید، هیپوترمی

ح. تکان مغزی

ط. هیدروسفالی حاد

۲. بیماری‌هایی که سبب تحریک مننژ با یا بدون تب می‌شوند، و با افزایش تعداد گلبول‌های سفید یا قرمز در مایع مغزی- نخاعی همراه بوده و معمولاً بدون نشانه‌های ساقهٔ مغزی یا مغزی کانونی یا واقع در یک سمت هستند؛ در سی‌تی‌اسکن یا MRI، هیچ ضایعهٔ توده‌ای دیده نمی‌شود.

الف. خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای ناشی از آنوریسم پاره شده، ناهنجاری شریانی- وریدی، تروما

ب. مننژیت حاد باکتریایی

ج. انسفالیت ویروسی

د. متفرقه: آمبولی چربی، آمبولی کلسترول، مننژیت کارسینوماتو و لنفوماتو، غیره

۳. بیماری‌هایی که سبب ایجاد نشانه‌های مغزی کانونی یا واقع در یک سمت شده، و با یا بدون تغییراتی در مایع مغزی- نخاعی طبیعی همراه هستند؛ نتیجهٔ سی‌تی‌اسکن یا MRI غیر طبیعی است

الف. خونریزی نیمکره‌ای (تالاموسی یا عقده‌های قاعده‌ای) یا انفارکتوس (وسیع و در قلمرو شریان مغزی میانی) همراه با فشردگی ساقهٔ مغزی به‌صورت ثانویه

ب. انفارکتوس ساقهٔ مغزی در اثر آمبولیسم یا ترومبوز شریان قاعده‌ای

ج. آبسهٔ مغزی، آمپیم تحت‌سخت‌شامه‌ای

د. خونریزی فوق‌سخت‌شامه‌ای و تحت‌سخت‌شامه‌ای، کوفتگی مغزی

ه. تومور مغزی همراه با ادم اطراف آن

و. خونریزی و انفارکتوس مخچه و پل مغزی

ز. آسیب مغزی تروماتیک وسیع

ح. کومای متابولیک (مطالب قبلی را ببینید) به‌همراه آسیب کانونی قبلی

ط. متفرقه: ترومبوز ورید قشری، انسفالیت ناشی از هرپس سیمپلکس، آمبولی متعدد مغزی ناشی از اندوکاردیت باکتریایی، لُکوانسفالیت حاد خونریزی‌دهنده، انسفالومیلیت حاد منتشر (پس از عفونت)، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک، واسکولیت مغزی، گلیوماتوز مغزی، آپوپلکسی هیپوفیز، لنفوم درون‌عروقی، غیره

علامت اختصاری: MRI، تصویربرداری با تشدید مغناطیسی.

تشخیص کومای ناشی از بیماری عروقی مغز می‌تواند دشوار باشد **(فصل ۴۴۶)**. شایع‌ترین بیماری‌ها در این زمینه عبارت‌اند از: (۱) خونریزی تالاموس و عقده‌های قاعده‌ای (با شروع حاد ولی نه آنی، استفراغ، سردرد، همی‌پلژی، و نشانه‌های مشخص چشمی)؛ (۲) خونریزی پل مغزی (با شروع ناگهانی، مردمک‌های نوک‌سوزنی، از بین رفتن حرکات رفلکسی چشم و پاسخ‌های قرنیه، بابینگ چشم، وضعیت‌گیری، و هیپرونتیلاسیون)؛ (۳) خونریزی مخچه (سردرد در ناحیهٔ پس‌سری، استفراغ، پارزی نگاه، و عدم توانایی ایستادن و راه‌رفتن)؛ (۴) ترومبوز شریان قاعده‌ای (پیش‌درآمد نورولوژیک یا

حملات هشداردهنده، دوبینی، دیس‌آرتری، استفراغ، اختلالاتی در حرکت چشم و پاسخ قرنیه، و پارزی نامتقارن اندام)؛ و (۵) خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای (کومای بلافاصله پس از سردرد شدید ناگهانی و استفراغ). شایع‌ترین سکتهٔ مغزی که همانا انفارکتوس در قلمرو شریان مغزی میانی است، سبب ایجاد کوما نمی‌شود، ولی ادم احاطه‌کنندهٔ انفارکتوس‌های وسیع ممکن است ظرف مدت چند روز گسترش یافته و سبب ایجاد کومای ناشی از اثر توده‌ای شود.

سندرم هیدروسفالی حاد با بسیاری از بیماری‌های درون‌جمجمه‌ای و به‌ویژه خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای همراه است. وجه مشخصهٔ آن عبارت است از سردرد و گاهی استفراغ که می‌تواند به‌سرعت به‌سمت کوما پیشرفت کند و با قرار گرفتن اندام‌ها در وضعیت اکستانسور، نشانهٔ بابنسکی دوطرفه، مردمک‌های کوچک و بدون واکنش، و مختل شدن حرکات چشمی- سری در جهت عمودی همراه باشد.

اکثریت علل طبی کوما را می‌توان بدون انجام تصویربرداری عصبی، تعیین کرد، ولی اگر شرح حال و معاینه نتوانند علت کوما را مشخص سازند، انجام سی‌تی‌اسکن یا MRI ضرورت خواهد یافت. گاهی نیز نتایج بررسی‌های تصویربرداری می‌توانند گمراه‌کننده باشند، برای مثال در هنگامی که هماتوم‌های تحت‌سخت‌شامه‌ای کوچک یا سکته‌های قدیمی یافت می‌شوند، ولی کومای بیمار در اثر مسمومیت رخ داده است.

مرگ مغزی

مرگ مغزی عبارت است از توقف برگشت‌پذیر تمامی عملکردهای مغزی به‌همراه باقی ماندن فعالیت قلبی و حفظ عملکرد تنفسی و پیکری به‌روش‌های مصنوعی. این تنها نوع آسیب مغزی است که معادل مرگ قلمداد می‌شود. امروزه معیارهای تشخیص مرگ مغزی پیشرفته‌تر شده‌اند، و رعایت استانداردهای وضع شده از سوی اجتماع پزشکی محلی در این زمینه الزامی است. معیارهای آرمانی، ساده بوده، بر بالین بیمار قابل ارزیابی هستند، و امکان بروز هیچ‌گونه خطای تشخیصی را نمی‌دهند، و شامل مؤلفهٔ اساسی‌اند: (۱) تخریب گستردهٔ قشر مغز که با کومای عمیق و عدم پاسخ‌دهی به تمامی شکل‌های تحریک مشخص می‌شود؛ (۲) آسیب کلی ساقهٔ مغزی که با فقدان واکنش مردمک به نور و از بین رفتن رفلکس‌های چشمی- دهلیزی و قرنیه مشخص می‌شود؛ و (۳) تخریب بصل‌النخاع، که با آپنهٔ کامل و برگشت‌ناپذیر مشخص می‌شود. تعداد ضربان قلب، ثابت بوده و به‌دنبال تزریق آتروپین افزایش نمی‌یابد. دیابت بی‌مزه معمولاً وجود داشته ولی ممکن است فقط چند ساعت یا چند روز پس از سایر نشانه‌های بالینی مرگ مغزی ایجاد شود. اندازهٔ مردمک‌ها معمولاً در حد متوسط بوده ولی ممکن است بزرگ‌تر از آن نیز باشند؛ مع‌هذا، اندازهٔ آنها نباید کوچک باشد. از بین رفتن رفلکس‌های تاندونی عمقی برای مطرح شدن تشخیص مرگ مغزی الزامی نیست، زیرا نخاع همچنان عملکرد خود را حفظ می‌کند. نشانه‌های بابنسکی معمولاً وجود نداشته و در نقطهٔ مقابل، پاسخ انگشتان پا اغلب به‌صورت فلکسیون دیده می‌شود.

اثبات اینکه آپنه در اثر آسیب ساختمانی بصل‌النخاع ایجاد شده، مستلزم آن است که P_{CO2} به‌قدری بالا باشد که بتواند در حین انجام تست تنفس خودبخود، تنفس را تحریک کند. تست آپنه را می‌توان بدون هیچ‌گونه خطر و با اکسیژناسیون انتشاری پیش از جدا کردن ونتیلاتور انجام داد. این کار، با اکسیژناسیون مقدماتی با استفاده از اکسیژن ۱۰۰ درصد صورت می‌پذیرد که متعاقباً در طول تست نیز با تجویز اکسیژن از طریق کانولای تراشه، ادامه می‌یابد. در حین آپنه، فشار CO_2 حدود ۰/۳ تا ۰/۴ کیلوپاسکال در دقیقه (۳-۲ میلی‌متر جیوه در دقیقه) افزایش می‌یابد. در پایان مدت زمان بررسی، که معمولاً چند دقیقه است، P_{CO2} شریانی باید حداقل بیش از ۶/۶ تا ۸/۰ کیلوپاسکال (۶۰-۵۰ میلی‌متر جیوه) باشد تا این تست، از اعتبار لازم برخوردار باشد. اگر در حضور مقادیر کافی افزایش P_{CO2}، هیچ‌گونه تلاش تنفسی مشاهده نشود، آپنه تأیید می‌گردد. از شیوه‌های دیگر و ازجمله تجویز CO_2 به‌منظور افزایش سرعت انجام تست نیز در شرایط خاص استفاده می‌شود. اگر ناپایداری قلبی- عروقی جدی ایجاد شود، تست آپنه معمولاً متوقف می‌گردد.

از EEG ایزوالکتریک می‌توان به‌عنوان تست تأیید آسیب مغزی کلی استفاده کرد. از اسکن رادیونوکلئید مغزی، آنژیوگرافی مغزی، یا سنجش دوپلر تراجمجمه‌ای نیز می‌توان برای اثبات عدم وجود CBF (جریان خون مغزی) استفاده کرد، ولی این روش‌ها همبستگی چندانی با تغییرات پاتولوژیک نداشته‌اند.

احتمال تضعیف مفرط دستگاه عصبی در اثر مصرف دارو یا

هیپوترمی را باید رد کرد، و بدین منظور، بیمار باید تا مدتی (معمولاً ۶ تا ۲۴ ساعت) تحت نظر قرار گیرد، که در طی آن، نشانه‌های بالینی مرگ مغزی باید ثابت باقی بمانند. در همین راستا، توصیه می‌شود چنانچه علت مرگ مغزی، ایست قلبی بوده یا آنکه بیماری مسبب، ناشناخته باشد، انجام تست بالینی به‌مدت حداقل ۲۴ ساعت به‌تعویق افتد.

اگرچه در جوامع غربی عموم پژوهشگران معتقدند که اولاً دستگاه تنفس مصنوعی را می‌توان از بیمار دچار مرگ مغزی جدا کرد و ثانیاً می‌توان متعاقب مرگ مغزی، اعضای بدن بیمار را اهدا کرد، ولی معمولاً به‌دلیل آنکه ارتباطات کلامی در این زمینه ضعیف هستند و پزشک مربوطه نیز اعضای خانوادهٔ بیمار را به‌حد کافی آماده نکرده است، مشکلاتی در این میان به‌وجود می‌آیند. در طب مبتنی بر منطق می‌توان در بیمارانی که دچار مرگ مغزی نشده‌اند ولی در عین حال امیدی به بهبود وضعیت نورولوژیک آنان وجود ندارد، حمایت‌ها را قطع کرد یا بیمار را به خارج از واحد مراقبت‌های ویژه انتقال داد، که البته بهتر آن است که چنین اقداماتی با توافق اعضای خانواده صورت پذیرد.

درمان کوما

هدف بلافصل در بیمار دچار کوما، همانا پیشگیری از آسیب بیشتر به دستگاه عصبی است. هیپوتانسیون، هیپوگلیسمی، هیپرکلسیمی، هیپوکسی، هیپرکاپنی، و هیپرترمی باید به‌سرعت اصلاح شوند. در بیمار خواب‌آلوده‌ای که به‌صورت طبیعی تنفس می‌کند، قرار دادن راه هوایی دهانی- حلقی برای باز نگه‌داشتن حلق کافی است. در صورت وجود آپنه، انسداد راه هوایی فوقانی، هیپوونتیلاسیون، یا استفراغ، و یا چنانچه بیمار به‌دلیل کوما مستعد آسپیره کردن باشد، لوله‌گذاری تراشه اندیکاسیون دارد. درصورت‌وجود هیپوونتیلاسیون یا نیاز به القای هیپوکاپنی جهت کاهش فشار درون جمجمه، باید تهویهٔ مکانیکی انجام گیرد. برای بیمار رگ گرفته می‌شود، و چنانچه احتمال هیپوگلیسمی یا مصرف بیش از حد ترکیبات نارکوتیک وجود داشته باشد، دکستروز و نالوکسان تجویز می‌شود؛ در بیماران دچار سوء تغذیه، تیامین نیز به‌همراه گلوکز تجویز می‌شود تا از ایجاد بیماری ورنیکه پیشگیری شود. در مواردی که شک به ترومبوز شریان قاعده‌ای و ایسکمی ساقهٔ مغزی وجود دارد، اغلب از نوعی داروی ترومبولیتیک یا هپارین وریدی استفاده می‌شود، البته پس از رد خونریزی مغزی با استفاده از تصویربرداری عصبی. فیزوستیگمین می‌تواند بیمارانی که داروهای نوع آنتی‌کولینرژیک را به‌میزان بیش از حد مصرف کرده‌اند، بیدار کند، ولی این دارو باید فقط هم‌زمان با پایش دقیق تجویز شود؛ بسیاری از پزشکان معتقدند که این دارو فقط باید برای درمان آریتمی‌های قلبی ناشی از مصرف بیش از حد آنتی‌کولینرژیک تجویز شود. مصرف آنتاگونیست‌های بنزودیازپین، ممکن است بتواند بهبود را پس از مصرف بیش از حد داروهای خواب‌آور به‌ارمغان آورد، و فوایدی گذرا را نیز در انسفالوپاتی کبدی نشان داده است. برخی کوماهای خاص دیگر ناشی از مصرف دارو و توکسین، دارای درمان‌هایی اختصاصی هستند، مانند فومپیزول برای مصرف اتیلن گلیکول.

تجویز محلول‌های وریدی هیپوتون باید در تمامی بیماری‌های مغزی حاد و جدی به‌دقت پایش شود، زیرا احتمال تشدید تورم مغزی وجود دارد. آسیب‌های نخاع گردنی نباید از نظر دور بمانند، به‌ویژه پیش از اقدام به لوله‌گذاری یا ارزیابی پاسخ‌های چشمی- سری. تب و مننژیسموس، بیانگر نیاز فوری به بررسی مایع مغزی-نخاعی جهت تشخیص مننژیت هستند. اگر پونکسیون کمری در موارد شک به مننژیت ممکن است با تأخیر انجام شود، می‌توان نوعی آنتی‌بیوتیک مانند سفالوسپورین نسل سوم را تجویز کرد، که البته بهتر است پس از تهیهٔ کشت‌های خون باشد. **درمان افزایش فشار درون جمجمه در فصل ۳۳۰ شرح داده خواهد شد.**

پیش‌آگهی

همگان امید دارند بیماری که به‌شدت ناتوان شده یا به حالت نباتی رسیده است، فرجام ناگواری نداشته باشد. کودکان و جوانان ممکن است یافته‌های بالینی شومی را در ابتدای امر بروز دهند، ولی در عین حال بهبود یابند؛ لذا شرط عقل حکم می‌کند که در این گروه از بیماران، مطرح کردن پیش‌آگهی تا مدت زمان خاصی به‌تعویق افتد. پیش‌آگهی کوماهای متابولیک،

به‌مراتب بهتر از کوماهای تروماتیک است. تمامی نظام‌های مورد استفاده برای تخمین پیش‌آگهی در بزرگسالان باید فقط به‌صورت تقریبی درنظر گرفته شوند، و قضاوت‌های طبی باید با درنظر گرفتن عواملی مانند سن، بیماری سیستمیک زمینه‌ای، و وضعیت طبی کلی صورت گیرند. پژوهشگران در تلاش برای جمع‌آوری اطلاعات پیش‌آگهی از تعداد پرشماری از بیماران دچار آسیب به سر، مقیاس کومای گلاسکو را ابداع کردند؛ این مقیاس به‌لحاظ تجربی، دارای ارزش پیش‌گویی‌کننده در موارد تروما به مغز است (جدول ۱-457e را ببینید). امروزه مشخص شده است که در کومای آنوکسیک و متابولیک، نشانه‌های بالینی مانند پاسخ‌های حرکتی و مردمک پس از ۱ روز، ۳ روز، و ۱ هفته، دارای ارزش پیش‌گویی‌کننده هستند. مطالعاتی دیگر حکایت از آن دارند که عدم وجود پاسخ‌های قرنیه، می‌تواند از بالاترین ارزش متمایزکننده برخوردار باشد. عدم وجود امواج قشری در پتانسیل‌های برانگیختهٔ حسی-پیکری نیز به‌عنوان یکی از شاخص‌های قدرتمند برای فرجام ناگوار در کومای ناشی از تمامی علل مختلف، کارایی خود را به اثبات رسانده است.

پیش از این ذکر کرده‌ایم که حالت نباتی طولانی، همواره با فرجامی ناگوار همراه است، ولی گزارش‌های اخیر مبنی بر آنکه شمار اندکی از این بیماران، در MRI عملکردی و در پاسخ به محرک‌هایی خاص، فعالیت قشری ثابتی را بروز می‌دهند، به‌تدریج درک ما از وضعیت ذهنی درونی احتمالی چنین بیمارانی را تغییر داده است. برای مثال، در یک مجموعه، حدود ۱۰ درصد بیمارانی که متعاقب آسیب مغزی تروماتیک، به‌حالت نباتی درآمده بودند، توانسته بودند در پاسخ به درخواست پزشک برای تصور برخی آزمایه‌های خاص دیداری- مکانی، قطعات پیشانی یا گیجگاهی خود را فعال سازند. در یک مورد، بیمار حتی ارتباطی از نوع بدوی را برقرار کرده بود. گزارش‌هایی نیز در مورد برخی بیماران استثنایی وجود دارد که نشان می‌دهند با کاشت الکترودهای تحریک‌کنندهٔ تالاموس، عملکرد شناختی بیمار بهبود یافته است. البته احتیاط حکم می‌کند که ما نتایج چنین یافته‌هایی را به همهٔ بیماران تعمیم ندهیم.

329e معاینهٔ بیمار کومایی

S. Andrew Josephson

این فصل صرفاً دیجیتالی بوده، و در DVD همراه با این کتاب و نیز در پایگاه اینترنتی Access Medicin/Harrison's Online، و در کتاب الکترونیکی و ویراست‌های «app» از نوزدهمین ویراست اصول طب داخلی هاریسون قابل دسترس است.

در این فصل، ویدئویی ارائه شده است که روش معاینهٔ بیمار کومایی را به تصویر می‌کشد؛ شیوه‌های صحیح معاینه، نشان داده شده و با بحثی دربارهٔ تفسیر یافته‌ها و توصیه‌های درمانی نیز تکمیل شده‌اند. مروری بر کوما و مبانی آناتومیک آن نیز در این ویدئو گنجانده شده است.

330 مراقبت‌های ویژهٔ نورولوژیک، و ازجمله انسفالوپاتی هیپوکسیک- ایسکمیک، و خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای

J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress

بیماری نورولوژیک تهدیدکنندهٔ حیات می‌تواند به دو دلیل ایجاد شود: (۱) نوعی اختلال اولیه که هر ناحیه‌ای از محور عصبی را مبتلا سازد؛ یا (۲) به‌عنوان پیامدی از نوعی اختلال سیستمیک مانند نارسایی کبدی، نارسایی عضوی چند- دستگاهی، یا ایست قلبی (جدول ۱-۳۳۰). مراقبت‌های ویژهٔ نورولوژیک بر حفظ بافت عصبی و پیشگیری از آسیب مغزی ثانویهٔ ناشی از ایسکمی، خونریزی، ادم، فتق، و افزایش فشار درون جمجمه‌ای

جدول ۱-۳۳۰ اختلالات نورولوژیک در بیماری‌های وخیم

محل قرارگیری در امتداد محور عصبی	سندرم
دستگاه عصبی مرکزی	
مغز: نیمکره‌های مغزی	انسفالوپاتی کلی
	دلیریوم
	سپسیس
	نارسایی عضوی- کبدی، کلیوی
	ناشی از دارو- رخوت‌زاها، خواب‌آورها، ضد دردها، مسدودکننده‌های H_2، ضد پُرفشاری خون‌ها
	مصرف بیش از حد دارو
	اختلال الکترولیتی- هیپوناترمی، هیپوگلیسمی
	هیپوتانسیون/ کاهش خونرسانی
	هیپوکسی
	مننژیت
	خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای
	بیماری ورنیکه
	تشنج- استاتوس اپیلپتیکوس پس از تشنج یا بدون تشنج
	انسفالوپاتی هیپرتانسیو
	هیپوتیروئیدیسم- میکسیدم
	اختلالات کانونی
	سکتهٔ مغزی ایسکمیک
	تومور
	آبسه، آمپیم تحت‌سخت‌شامه‌ای
	خونریزی داخل پارانشیمی
	هماتوم تحت‌سخت‌شامه‌ای/ فوق‌سخت‌شامه‌ای
ساقهٔ مغزی/ مخچه	اثر توده‌ای و فشردگی
	ترومبوز شریان قاعده‌ای
	خونریزی داخل پارانشیمی
	میلینولیز مرکزی پل مغزی
نخاع	اثر توده‌ای و فشردگی
	فتق دیسک
	هماتوم فوق‌سخت‌شامه‌ای
	ایسکمی- هیپوتانسیون/آمبولیک
	آبسهٔ فوق‌سخت‌شامه‌ای
	تروما
	میلیت
دستگاه عصبی محیطی	
عصب محیطی	
آکسونی	پلی‌نوروپاتی بیماری وخیم
	عوارض ترکیبات مسدودکنندهٔ عصبی- عضلانی
	اختلالات متابولیک، اورمی، هیپرگلیسمی
	اثرات دارویی- شیمی‌درمانی، ضد رتروویروسی
میلین‌زدا	سندرم گیلن- باره
	پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن
پیوستگاه عصبی- عضلانی	طولانی شدن اثر مسدودکنندگی عصبی- عضلانی
	اثرات دارویی- آمینوگلیکوزیدها
	میاستنی گراو، سندرم لامبرت- ایتون، بوتولیسم
عضله	میوپاتی بیماری وخیم
	میوپاتی ناشی از کاشکسی
	میوپاتی حاد نکروزان
	میوپاتی رشته‌های ضخیم
	اختلالات الکترولیتی- هیپوکالمی/ هیپرکالمی، هیپوفسفاتمی
	رابدومیلیز

(ICP) متمرکز است. درمان سایر سیستم‌های عضوی به‌طور همزمان انجام شده و ممکن است لازم باشد اصلاحاتی در آن صورت گیرد تا بتوان تمرکز کلی بر مسائل نورولوژیک را حفظ کرد.

پاتوفیزیولوژی

ادم مغزی تورم یا ادم بافت مغز در انواع پرشماری از آسیب‌های مغزی رخ می‌دهد. دو نوع ادم اصلی عبارت‌اند از وازوژنیک (رگ‌زاد) و سیتوتوکسیک. *ادم وازوژنیک* به جریان ورودی مایعات و مواد حل‌شدنی به‌داخل مغز از طریق سد خونی- مغزی (BBB) که فاقد کفایت لازم است، اطلاق می‌شود. در عروق مغزی طبیعی، پیوستگاه‌های محکم اندوتلیومی مرتبط با آستروسیت‌ها، نوعی سد نفوذناپذیر (BBB) را پدید می‌آورند که به‌واسطهٔ آن، دسترسی به بافت بینابینی مغز، به سازوکارهای انتقالی ویژه‌ای وابسته است. عملکرد این BBB ممکن است در ایسکمی، تروما، عفونت، و اختلالات متابولیک، مختل شود. *ادم سیتوتوکسیک* در نتیجهٔ تورم سلولی، تخریب غشاها، و در نهایت مرگ سلول رخ می‌دهد. ادم مغزی حایز اهمیت به‌لحاظ بالینی معمولاً ترکیبی است از دو مؤلفهٔ وازوژنیک و سیتوتوکسیک. ادم می‌تواند به افزایش ICP و جابجایی‌های بافتی و تغییر مکان مغز یا فتق ناشی از فرآیندهای کانونی گردد (فصل ۳۲۸). این جابجایی‌های بافتی علاوه بر ایجاد ایسکمی ناشی از اختلال خونرسانی متعاقب افزایش ICP، می‌توانند سبب ایجاد آسیب از طریق فشردگی و اتساع مکانیکی نیز بشوند.

آبشار ایسکمیک و آسیب سلولی در مواردی که تحویل سوبسترا (عمدتاً اکسیژن و گلوکز) برای حفظ عملکرد سلولی کافی نباشد، مجموعه‌ای از واکنش‌های بیوشیمیایی مرتبط با یکدیگر موسوم به *آبشار ایسکمیک* آغاز می‌شود (شکل ۲-۴۴۶ را ببینید). آزادسازی اسیدهای آمینهٔ تحریکی و به‌ویژه گلوتامات، سبب ایجاد جریان ورودی یون‌های کلسیم و سدیم می‌شود که هومئوستاز سلولی را مختل می‌سازد. افزایش غلظت کلسیم داخل‌سلولی می‌تواند سبب فعال شدن پروتئازها و لیپازها شده، که به نوبهٔ خود سبب پراُکسیداسیون لیپیدها و آسیب غشای سلولی با واسطهٔ رادیکال‌های آزاد می‌گردد. متعاقباً ادم سیتوتوکسیک ایجاد شده و در نهایت مرگ سلول‌های نکروزه و انفارکتوس بافتی رخ می‌دهد. این مسیر منتهی به مرگ سلولی برگشت‌ناپذیر، در سکتهٔ مغزی ایسکمیک، ایسکمی کلی مغزی، و آسیب مغزی تروماتیک شایع است.

پنومبرا به مناطقی از بافت مغزی ایسکمیک اشاره دارد که هنوز دچار انفارکتوس برگشت‌ناپذیر نشده‌اند، که نشان می‌دهد اگر بتوان ایسکمی را برطرف کرد، این مناطق به‌صورت بالقوه قابل نجات هستند. عواملی که ممکن است بتوانند آسیب مغزی ایسکمیک را تشدید کنند، عبارت‌اند از هیپوتانسیون سیستمیک و هیپوکسی (که سبب کاهش بیشتر میزان سوبسترای تحویل شده به بافت مغزی آسیب‌پذیر می‌شوند) و تب، تشنج، و هیپرگلیسمی (که می‌توانند سبب افزایش متابولیسم سلولی و در نتیجه ناکارآمد شدن فرآیندهای جبرانی شوند). این رویدادها به‌لحاظ بالینی، *آسیب‌های مغزی ثانویه* نامیده می‌شوند، زیرا سبب تشدید آسیب مغزی اولیه می‌گردند. اهداف اصلی درمان عبارت‌اند از پیشگیری، شناسایی، و درمان آسیب‌های مغزی ثانویه.

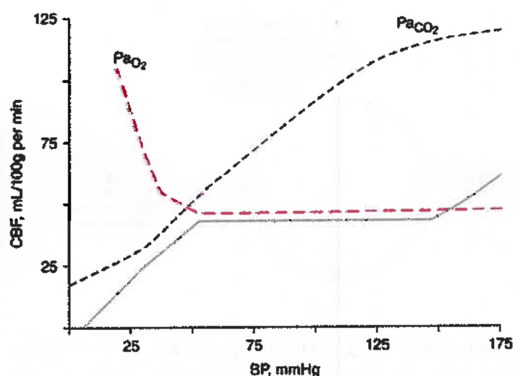
یک مسیر دیگر برای آسیب سلولی، *آپوپتوز* است. این فرآیند، بیانگر مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ سلول است که می‌تواند در سکتهٔ مغزی ایسکمیک، ایسکمی کلی مغز، آسیب مغزی تروماتیک، و احتمالاً خونریزی درون‌مغزی رخ دهد. مرگ سلولی آپوپتوتیک را می‌توان به‌لحاظ بافت‌شناختی، از مرگ سلول نکروتیک در ایسکمی افتراق داد و با واسطهٔ مجموعهٔ متفاوتی از مسیرهای بیوشیمیایی انجام می‌گیرد؛ مرگ سلولی آپوپتوتیک، بدون ادم مغزی رخ داده و لذا اغلب در تصویربرداری از مغز دیده نمی‌شود. در حال حاضر، مداخلات مربوط به پیشگیری و درمان مرگ سلولی آپوپتوتیک، کمتر از مداخلات مربوطه در ایسکمی مشخص شده‌اند. **توکسیسیتهٔ تحریکی و سازوکارهای مرگ سلولی به‌تفصیل بیشتر در فصل 444e کتاب هاریسون شرح داده شده‌اند.**

خونرسانی مغزی و خود- تنظیمی بافت مغز برای آنکه تحویل سوبسترا به‌میزان کافی را تضمین کند، به خونرسانی ثابتی نیاز دارد. پاسخ همودینامیک مغز، از ظرفیت لازم برای حفظ خونرسانی در طیف گسترده‌ای از فشار خون‌های سیستمیک برخوردار است. فشار خونرسانی مغزی (CPP)، که بنا به تعریف عبارت است از میانگین فشار شریانی

سیستمیک (MAP) منهای ICP، نیروی رانش لازم برای گردش خون در بسترهای مویرگی مغزی را فراهم می‌آورد. خود- *تنظیمی*، به پاسخی فیزیولوژیک اشاره دارد که از طریق آن، جریان خون مغزی (CBF) در نتیجهٔ تغییراتی در مقاومت عروق مغزی تنظیم می‌شود تا بتواند خونرسانی را در طی تغییرات فیزیولوژیک گسترده مانند فعال‌شدن نورون‌ها یا تغییراتی در عملکرد همودینامیک، حفظ کند. اگر فشار خون سیستمیک کاهش یابد، خونرسانی مغزی از طریق اتساع شریانچه‌های مغز حفظ می‌شود؛ به‌همین ترتیب، در فشارهای سیستمیک بالا، انقباض شریانچه‌ها رخ می‌دهد تا مانع از خونرسانی بیش از حد شود، و در نتیجه خونرسانی نسبتاً ثابتی در طیف گسترده‌ای از فشار خون‌های سیستمیک مختلف انجام گیرد (شکل ۱-۳۳۰). در هر دو منتهی‌الیه بالا یا پایین MAP یا CCP، ارتباط میان جریان و فشار خونرسانی به ارتباطی مستقیم تبدیل می‌شود. این تغییرات خود- تنظیمی در گردش خون میکروسکوپی رخ داده، و با واسطهٔ عروقی صورت می‌پذیرد که ورای قدرت تفکیک آنژیوگرافی قرار دارند. CBF به‌شدت تحت تأثیر pH و $PaCO_2$ نیز قرار دارد. CBF در اثر هیپرکاپنی و اسیدوز افزایش یافته و در اثر هیپوکاپنی و آلکالوز کاهش می‌یابد، زیرا مقاومت عروق مغزی در اثر تغییر pH تغییر می‌کند. این همان اساس استفاده از هیپرونتیلاسیون برای کاهش ICP بوده، و این تأثیر وارده بر ICP، با واسطهٔ کاهش CBF و حجم خون درون‌جمجمه‌ای، هر دو، صورت می‌گیرد. خود- تنظیمی مغزی، فرآیند پیچیده‌ای است که نقشی مهم را در عملکرد هوموستاتیک طبیعی مغز ایفا می‌کند، و در حالات بیمارگونه‌ای مانند آسیب مغزی تروماتیک و ایسکمی مغزی کانونی شدید، این فرآیند ممکن است به‌صورت کانونی و غیر قابل‌پیش‌بینی مختل شود.

مایع مغزی- نخاعی و فشار درون‌جمجمه‌ای

محتویات جمجمه اساساً شامل مغز، مایع مغزی- نخاعی (CSF)، و خون هستند. CSF عمدتاً در شبکهٔ مشیمیه‌ای هر دو بطن جانبی تولید شده، از طریق سوراخ‌های لوشکا و ماژندی از مغز خارج شده، و بر روی قشر مغز جریان می‌یابد تا در امتداد سینوس سهمی فوقانی، به‌داخل سیستم وریدی جذب شود. در بزرگسالان، حدود ۱۵۰ میلی‌لیتر CSF در داخل بطن‌ها و در اطراف مغز و نخاع وجود دارد؛ حجم خون مغزی نیز حدود ۱۵۰

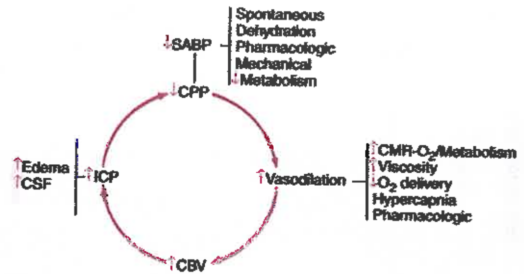


شکل ۱-۳۳۰ خود- تنظیمی جریان خون مغزی (خط توپُر). خونرسانی مغزی در طول طیف گسترده‌ای از فشار خون‌های سیستمیک، ثابت است. خونرسانی در صورت وجود هیپوکسی یا هیپرکاربی، افزایش می‌یابد. BP، فشار خون؛ CBF، جریان خون مغزی.

میلی‌لیتر است. جمجمهٔ استخوانی، بهترین محافظت ممکن از مغز را فراهم می‌آورد، ولی نمی‌تواند حجم اضافی را چندان تحمل کند. افزایش چشمگیر حجم، در نهایت سبب افزایش ICP می‌شود. انسداد جریان خروجی CSF، ادم بافت مغزی، یا افزایش حجم ناشی از تومور یا هماتوم می‌تواند سبب افزایش ICP شود. افزایش ICP سبب کاهش خونرسانی مغزی شده و می‌تواند به ایسکمی بافتی بیانجامد. ایسکمی نیز به‌نوبهٔ خود می‌تواند سبب اتساع عروقی از طریق آن دسته از سازوکارهای خودتنظیمی شود که جهت حفظ خونرسانی مغزی طراحی شده‌اند. معهذا، اتساع عروق سبب افزایش حجم خون مغزی نیز می‌شود که به‌نوبهٔ خود سبب افزایش ICP، کاهش CPP، و ایجاد ایسکمی بیشتر می‌گردد (شکل ۲-۳۳۰). این چرخهٔ معیوب به‌طور شایع در آسیب مغزی تروماتیک، خونریزی وسیع درون‌جمجمه‌ای، و انفارکتوس‌های وسیع در نیمکره‌های مغزی همراه با جابجایی‌های بافتی چشمگیر دیده می‌شود.

برخورد با بیمار: اختلال عملکرد شدید دستگاه عصبی مرکزی

بیماران به‌شدت بدحالی که دچار اختلال عملکرد شدید دستگاه عصبی مرکزی هستند، به ارزیابی و مداخلهٔ سریع نیاز دارند تا بتوان آسیب مغزی اولیه و ثانویه را در آنان



شکل ۲-۳۳۰ ایسکمی و اتساع عروق. کاهش فشار خونرسانی مغزی (CPP) سبب افزایش ایسکمی، اتساع عروقی، افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای (ICP)، و کاهش بیشتر CPP می‌شود، یعنی چرخه‌ای که به آسیب نورولوژیک بیشتر می‌انجامد. CBV، حجم خون مغزی؛ CMR، سرعت متابولیک مغزی؛ CSF، مایع مغزی- نخاعی؛ SABP، فشارخون شریانی سیستولیک.

محدود ساخت. ارزیابی نورولوژیک ابتدایی باید به‌طور هم‌زمان با تثبیت پارامترهای پایهٔ تنفسی، قلبی، و همودینامیک انجام پذیرد. موانع مهمی ممکن است بر سر راه ارزیابی نورولوژیک در واحد مراقبت‌های ویژه وجود داشته باشد از جمله لوله‌گذاری تراشه و استفاده از ترکیبات رخوت‌زا یا فلج‌کننده جهت تسهیل‌سازی اقدامات تشخیصی یا درمانی.

اختلال سطح هشیاری در بیماران به‌شدت بدحال شایع است. نخستین اقدام ضروری در ارزیابی، همانا تعیین این موضوع است که آیا اختلال عملکرد، از یک فرآیند منتشر و معمولاً متابولیک ناشی شده است یا از یک فرآیند کانونی و معمولاً ساختمانی. از فرآیندهای منتشر می‌توان به انسفالوپاتی‌های متابولیک ناشی از نارسایی عضوی، مصرف مقادیر بیش از حد دارو، یا هیپوکسی- ایسکمی اشاره کرد. فرآیندهای کانونی نیز شامل سکتهٔ مغزی ناشی از ایسکمی و خونریزی، و نیز آسیب مغزی تروماتیک (به‌ویژه به‌همراه هماتوم‌های درون‌جمجمه‌ای) هستند. از آنجایی که این دو دسته اختلال، دارای علل و درمان و پیش‌آگهی اساساً متفاوت هستند، تمرکز اولیه باید متمایز کردن سریع و دقیق آنها از یکدیگر باشد. برخورد با بیمار کومایی در فصل ۳۲۸ شرح داده شده؛ و فهرست علل مربوطه در جدول ۱-۳۲۸ ارائه شده‌اند.

در معاینهٔ نورولوژیک بیماران دچار انسفالوپاتی‌های متابولیک، ممکن است اختلالات کانونی جزئی وجود داشته باشند. مع‌هذا، یافتن نشانه‌های کانونی بارز مانند عدم تقارن مردمک‌ها، همی‌پارزی، فلج نگاه، یا پاراپلژی، باید احتمال وجود نوعی ضایعهٔ ساختمانی را مطرح سازد. تمامی بیماران دچار کاهش سطح هشیاری توأم با یافته‌های کانونی نیز همانند تمامی بیماران دچار کومای با علت ناشناخته، باید تحت تصویربرداری عصبی فوری قرار گیرند. انجام سی‌تی‌اسکن، معمولاً بهترین مطالعهٔ اولیه است، زیرا می‌توان آن را به‌سرعت در بیماران بسیار بدحال انجام داد و به‌خوبی می‌تواند خونریزی، هیدروسفالی، و جابجایی بافت‌های درون‌جمجمه‌ای را نشان دهد. MRI می‌تواند اطلاعات اختصاصی‌تری را در برخی شرایط فراهم آورد، مانند سکتهٔ مغزی حاد ایسکمیک (تصویربرداری با سیگنال انتشاری [DWI]) و ترومبوز سینوس وریدی مغزی (ونوگرافی با تشدید مغناطیسی [MRV]). هر گونه نشانه‌ای که در شرح حال یا معاینه، بر تروما دلالت کند، باید پزشک را نسبت به احتمال وجود آسیب فقرات گردنی مشکوک سازد؛ در چنین مواردی، ارزیابی تصویربرداری با استفاده از رادیوگرافی‌های ساده، سی‌تی‌اسکن، یا MRI ضروری است.

ایسکمی حاد ساقهٔ مغزی ناشی از ترومبوز شریان قاعده‌ای، می‌تواند سبب ایجاد دوره‌های کوتاهی از وضعیت‌گیری اکستانسور خودبخود شود که در ظاهر شبیه به تشنج عمومی هستند. کومایی که به‌صورت ناگهانی آغاز شود، چنانچه با این حرکات و اختلالات عصب جمجمه‌ای همراه باشد، تصویربرداری فوری را ایجاب می‌کند. سی‌تی‌اسکن بدون تزریق مادهٔ حاجب از مغز می‌تواند چگالی بالایی را در شریان قاعده‌ای نشان دهد که بیانگر وجود ترومبوس در این رگ است، و در سی‌تی‌اسکن بعدی یا آنژیوگرافی با تشدید مغناطیسی می‌توان باز بودن شریان قاعده‌ای را ارزیابی کرد. بهتر است از سایر بررسی‌های تشخیصی در شرایط خاص و معمولاً هنگامی استفاده کرد که بررسی‌های تصویربرداری نمی‌توانند ضایعه‌ای ساختمانی را آشکار سازند و علت تغییر وضعیت ذهنی بیمار هنوز نامشخص است. نوار مغزی (الکتروانسفالوگرافی- EEG) می‌تواند نقش مهمی در ارزیابی بیماران بسیار بدحالی داشته باشد که دچار اختلال

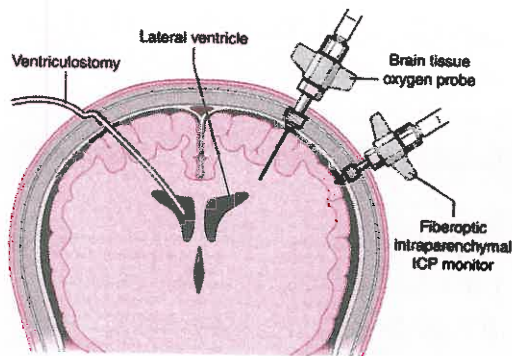
اختلال عملکرد شدید مغزی هستند. EEG در انسفالوپاتی متابولیک معمولاً آهسته‌شدن کلی را نشان می‌دهد. یکی از مهم‌ترین کاربردهای EEG، کمک به رد تشنج‌های پنهان و به‌ویژه استاتوس اپیلپتیکوس بدون تشنج است. تشنج‌های پیوسته یا راجعهٔ مکرر، می‌توانند سبب آسیب نورونی شوند، و به‌همین دلیل است که تشخیص و درمان تشنج در این گروه از بیماران، بسیار مهم است. انجام پونکسیون کمری (LP) ممکن است برای رد فرآیندهای عفونی یا التهابی ضروری باشد، و بالا بودن فشار خروج مایع می‌تواند نشانهٔ کمکی مهمی در تشخیص ترومبوز سینوس وریدی مغزی به‌شمار رود. در بیماران دچار کوما یا انسفالوپاتی بسیار شدید، بهتر است بررسی تصویربرداری عصبی پیش از LP انجام شود. در صورت شک به منزیت باکتریایی، می‌توان LP را ابتدا انجام داد یا آنتی‌بیوتیک‌ها را به‌صورت تجربی و پیش از انجام بررسی‌های تصویربرداری تجویز کرد. بررسی آزمایشگاهی استاندارد بیماران بسیار بدحال باید شامل ارزیابی الکترولیت‌های سرم (به‌ویژه سدیم و کلسیم)، گلوکز، عملکرد کبدی و کلیوی، شمارش کامل سلول‌های خون، و تست‌های انعقادی باشد. در بیماران مبتلا به انسفالوپاتی با علت نامعلوم، باید تست‌های غربالگری توکسیکولوژی را بر روی سرم یا ادرار انجام داد. بیشترین کارایی EEG، LP، و سایر تست‌های آزمایشگاهی تخصصی هنگامی است که سازوکار تغییر سطح هشیاری نامشخص باشد؛ این تست‌ها به‌طور روتین در موارد قطعی سکتهٔ مغزی یا آسیب مغزی تروماتیک انجام نمی‌شوند.

پایش ICP می‌تواند ابزار مهمی در برخی بیماران خاص باشد. به‌طور کلی، بیمارانی که باید تحت پایش ICP قرار گیرند عبارت‌اند از بیماران مبتلا به اختلالات نورولوژیک اولیه مانند سکتهٔ مغزی و آسیب مغزی تروماتیک، که در معرض خطر بالای آسیب مغزی ثانویهٔ ناشی از افزایش ICP و کاهش CPP قرار دارند. بیماران زیر نیز در زمرهٔ این بیماران قرار می‌گیرند: آسیب مغزی تروماتیک شدید (با مقیاس کومای گلاسکوی [GCS] ۸ یا کمتر [جدول ۲-۴۵۷e را ببینید]؛ جابجایی‌های وسیع بافتی ناشی از سکتهٔ مغزی خونریزی‌دهنده یا ایسکمیک فوق‌چادرینه‌ای؛ یا هیدروسفالی ناشی از خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای (SAH)، خونریزی داخل بطنی، یا سکتهٔ مغزی در حفرهٔ خلفی. اختلال دیگری که پایش ICP می‌تواند در آن اطلاعات مهمی را ارائه دهد، نارسایی برق‌آسای کبدی است، که در آن می‌توان افزایش ICP را با باربیتورات‌ها یا در نهایت با پیوند کبد درمان کرد. به‌طور کلی، ونتریکولوستومی بر دستگاه‌های پایش ICP که در پارانشیم مغز قرار داده می‌شوند، ارجحیت دارد، زیرا ونتریکولوستومی، تخلیهٔ CSF را به‌عنوان یکی از روش‌های درمان افزایش ICP، امکان‌پذیر می‌سازد. معهذا، پایش ICP پارانشیمی بهترین اقدام در بیمارانی است که دچار ادم منتشر بوده و دارای بطن‌های کوچک (که می‌تواند انجام ونتریکولوستومی را دشوارتر سازد) یا هر میزان اختلال انعقادی هستند (که در آنها، ونتریکولوستومی با خطر بالاتری از عوارض خونریزی‌دهنده همراه است) (شکل ۳-۳۳۰).

درمان ICP افزایش‌یافته

افزایش ICP می‌تواند در طیف گسترده‌ای از اختلالات و از جمله تروما به سر، خونریزی درون‌مغزی، SAH همراه با هیدروسفالی، و نارسایی برق‌آسای کبدی. از آنجایی‌که ممکن است CSF و حجم خون از همان بدو امر جابجا شده باشند، هنگامی که افزایش ICP رخ می‌دهد، گشادگی درون‌جمجمه‌ای به‌شدت مختل است. در این مرحله است که هر افزایش مختصری در حجم CSF، خون درون‌عروقی، ادم، یا ضایعهٔ توده‌ای، می‌تواند سبب افزایش چشمگیر ICP و کاهش خونرسانی مغزی شود. این یک سازوکار اساسی برای آسیب مغزی ایسکمیک ثانویه بوده و نوعی فوریت قلمداد می‌شود که مستلزم توجه فوری است. به‌طور کلی، ICP را باید در حد کمتر از ۲۰ میلی‌متر جیوه و CPP را باید حداقل ۶۰ میلی‌متر جیوه نگه‌داشت.

مداخلات مربوط به کاهش ICP، برپایهٔ سازوکارهای زمینه‌ای مسبب افزایش ICP استوار هستند (جدول ۲-۳۳۰). برای مثال، در هیدروسفالی ناشی از SAH، علت اصلی افزایش ICP عبارت است از اختلال در تخلیهٔ CSF. در چنین شرایطی، تخلیهٔ CSF از داخل بطن، احتمالاً کافی بوده و مناسب‌ترین اقدام است. در ترومای به سر و سکتهٔ مغزی، ادم سیتوتوکسیک می‌تواند علت اصلی بوده، و تجویز



شکل ۳-۳۳۰ پایش درون‌جمجمه‌ای و اکسیژن بافت مغزی. ونتریکولوستومی، امکان تخلیهٔ مایع مغزی- نخاعی جهت درمان افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای (ICP) را فراهم می‌آورد. پایشگرهای اکسیژن بافت مغز و ICP فیبراُپتیک معمولاً با استفاده از پیچ ویژهٔ جمجمه تعبیه می‌شوند. جریان خون مغزی و پروب‌های میکرودیالیز (که نشان داده نشده‌اند) را می‌توان به‌شیوه‌ای مشابه با پروب اکسیژن بافت مغز تعبیه کرد.

ترکیبات اُسموتیک مانند مانیتول یا سالین هیپرتونیک، به اقدام مناسب ابتدایی تبدیل خواهد شد. همان‌طور که پیش از این شرح داده شد، افزایش ICP می‌تواند سبب ایسکمی بافتی شده، و در صورت سالم بودن خود- تنظیمی مغزی، اتساع عروقی حاصله می‌تواند سبب ایجاد چرخه‌ای از ایسکمی تشدید شونده گردد. به‌صورتی متناقض، تجویز ترکیبات منقبض‌کنندهٔ عروقی جهت افزایش فشار میانگین شریانی می‌تواند در عمل سبب بهبود خونرسانی و در نتیجه کاهش ICP شود؛ با برطرف شدن ایسکمی، انقباض عروقی خود- تنظیمی امکان‌پذیر شده و در نهایت، حجم خون درون‌جمجمه‌ای کاهش می‌یابد.

نشانه‌های زودرس افزایش ICP عبارت‌اند از خواب‌آلودگی و کاهش سطح هشیاری. در بررسی‌های تصویربرداری عصبی ممکن است شواهدی از ادم و اثر توده‌ای مشاهده شود. از تجویز مایعات وریدی هیپوتون باید پرهیز کرد، و بالا بردن سر تخت بیمار توصیه می‌شود. بیماران باید به‌دقت از نظر خطر آسپیراسیون و بسته شدن راه‌هوایی به‌دنبال کاهش سطح هشیاری تحت نظر قرار گیرند. کوما و تغییرات یک‌طرفهٔ مردمک، نشانه‌های دیررس بوده و مستلزم مداخلهٔ فوری هستند. سریع‌ترین روش برای درمان فوری افزایش ICP عبارت است از لوله‌گذاری و هیپرونتیلاسیون، که سبب انقباض عروق و در نتیجه کاهش حجم خون مغزی می‌شود. برای پیشگیری از ایجاد ایسکمی مغزی یا تشدید آن، اگر هم از هیپرونتیلاسیون استفاده می‌شود، باید فقط به‌مدت زمانی کوتاه بوده تا درمان قطعی‌تری را بتوان انجام داد. از این گذشته، اثرات هیپرونتیلاسیون بر روی ICP، کوتاه‌مدت بوده و اغلب تنها چند ساعت ادامه دارند، زیرا بافت بینابینی مغزی، دارای توانایی بافر کردن است، و افزایش واجهشی ICP ممکن است به‌دنبال قطع ناگهانی هیپرونتیلاسیون رخ دهد. با کاهش سطح هشیاری تا حد کوما، توانایی پیگیری وضعیت نورولوژیک بیمار از طریق معاینه کاهش می‌یابد و اندازه‌گیری ICP نقش مهم‌تری را در این میان پیدا می‌کند. اگر ابزار ونتریکولوستومی تعبیه شده باشد، تخلیهٔ مستقیم CSF جهت کاهش ICP امکان‌پذیر خواهد بود. سرانجام اینکه، گاهی از دوز بالای باربیتورات، همی‌کرانیوتومی کاهندهٔ فشار، و هیپوترمی، به‌منظور درمان افزایش ICP مقاوم به درمان استفاده می‌شود، هرچند که این اقدامات، دارای عوارض جانبی قابل‌ملاحظه‌ای بوده و مؤثر بودن آنها در بهبود فرجام بیمار نیز هنوز به‌اثبات نرسیده است.

آسیب‌های مغزی ثانویه بیماران دچار آسیب‌های مغزی اولیه، خواه ناشی از تروما باشند خواه ناشی از سکتهٔ مغزی، در معرض خطر آسیب مغزی ایسکمیک ثانویه قرار دارند. از آنجایی‌که آسیب مغزی ثانویه می‌تواند از شاخص‌های عمدهٔ فرجام نامطلوب باشد، راهبُردهای به‌حداقل رساندن آسیب‌های مغزی ثانویه، بخشی جدایی‌ناپذیر از مراقبت‌های ویژهٔ تمامی بیماران هستند. اگرچه افزایش ICP می‌تواند به ایسکمی ثانویه منجر شود، ولی اکثر موارد آسیب مغزی ثانویه، با واسطهٔ سایر رویدادهای بالینی رخ می‌دهند که سبب تشدید آبشار ایسکمیکی می‌شوند که پیش از این توسط آسیب مغزی اولیه به‌کار افتاده بود. دوره‌های آسیب مغزی ثانویه معمولاً با وخامت نورولوژیک آشکار همراه نیستند؛ بلکه سبب ایجاد آسیب تجمعی می‌شوند که بهبود نهایی را محدود می‌سازد، و خود را به‌صورت میزان مرگ و میر بالاتر یا بدتر شدن

جدول ۲-۳۳۰ رویکرد درمانی مرحله‌به‌مرحلهٔ افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای (ICP)*

تعبیهٔ پایشگر ICP ـــ اهداف کلی: حفظ ICP در حد کمتر از ۲۰ میلی‌متر جیوه و CPP در رقم حداقل ۶۰ میلی‌متر جیوه. اگر ICP به‌مدت بیش از ۵ دقیقه، در حد بالاتر از ۲۵-۲۰ میلی‌متر جیوه باقی بماند، اقدامات زیر باید انجام شوند:

۱. بالا بُردن سرِ تخت بیمار؛ قرار دادن سر در ضعیت وسط

۲. تخلیهٔ CSF از طریق ونتریکولوستومی (چنانچه قبلاً تعبیه شده باشد)

۳. اُسموتراپی- مانیتول، ۱۰۰-۲۵ گرم هر ۴ ساعت بر حسب نیاز (جهت حفظ اسمولالیتهٔ سدیم در حد کمتر از ۳۲۰ میلی‌اُسمول) یا سالین هیپرتونیک (۳۰ میلی‌لیتر، کلرید سدیم با غلظت ۲۳/۴ درصد، به‌صورت یکجا)

۴. گلوکوکورتیکوئیدها- ۴ میلی‌گرم دگزامتازون هر ۶ ساعت برای ادم رگ‌زاد ناشی از تومور، آبسه (از تجویز گلوکوکورتیکوئید در تروما به سر، سکتهٔ مغزی ایسکمیک، و خونریزی‌دهنده بپرهیزید)

۵. رخوت‌زایی (مانند مورفین، پروپوفول، یا میدازولام)؛ در صورت لزوم، داروی فلج‌کنندهٔ عصبی- عضلانی نیز تجویز کنید (در این مرحله، بیمار به لوله‌گذاری تراشه و تهویهٔ مکانیکی نیاز خواهد داشت، البته چنانچه قبلاً صورت نگرفته باشد)

۶. هیپرونتیلاسیون- تا حد $PaCO_2$ معادل ۳۵-۳۰ میلی‌متر جیوه (برای مدت کوتاه؛ می‌توان این مرحله را حذف کرد)

۷. درمان با داروهای منقبض‌کنندهٔ عروق- فنیل‌افرین، دوپامین، یا نوراپی‌نفرین برای حفظ MAP کافی، تا اطمینان حاصل شود که CPP در رقم حداقل ۶۰ میلی‌متر جیوه باقی می‌ماند (حفظ حجم در حالت متعادل، جهت به‌حداقل رساندن اثرات سیستمیک ناگوار داروهای منقبض‌کنندهٔ عروقی). می‌توان CPP هدف را بسته به وضعیت خود- تنظیمی، در هر بیمار به‌صورت جداگانه تنظیم کرد.

۸. درمان‌های مرحلهٔ دوم را برای افزایش ICP مقاوم به درمان درنظر داشته باشید:

الف. کرانیوتومی جهت کاهش فشار

ب. درمان با دوز بالای باربیتورات («کومای پنتوباربی»)

ج. هیپوترمی تا دمای ۳۳ درجهٔ سانتی‌گراد

* در کل الگوریتم درمان ICP، انجام سی‌تی‌اسکن مکرر جهت شناسایی ضایعات توده‌ای که قابل برداشت به‌روش جراحی هستند را مد نظر داشته باشید. بسته به درمان مورد نظر جهت درمان علت خاص افزایش ICP، می‌توان ترتیب مراحل را تغییر داد.

علایم اختصاری: CPP، فشار خونرسانی مغزی؛ CSF، مایع مغزی- نخاعی؛ MAP، میانگین فشار شریانی؛ $PaCO_2$، فشار سهمی شریانی دی‌اکسید کربن.

فرجام عملکردی نهایی نشان می‌دهد. بنابراین، هم پایش دقیق نشانه‌های حیاتی و هم مداخلهٔ زودهنگام جهت پیشگیری از ایسکمی ثانویه مهم هستند. پیشگیری از هیپوتانسیون و هیپوکسی، اهمیتی حیاتی دارند، زیرا پژوهشگران نشان داده‌اند رویدادهای هیپوتانسیو چشمگیر (فشار خون سیستولیک کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه) حتی به‌کوتاهی ۱۰ دقیقه، اثراتی نامطلوب بر فرجام پس از آسیب مغزی تروماتیک دارند. حتی در بیماران دچار سکتهٔ مغزی یا ترومای سر که نیازی به پایش ICP ندارند، توجه دقیق به خونرسانی کافی مغز الزامی است. هیپوکسی (اشباع کمتر از ۹۰ درصد در پالس اکسی‌متری)، به‌ویژه در صورت هم‌زمان شدن با هیپوتانسیون نیز سبب آسیب مغزی ثانویه می‌شود. به‌همین ترتیب، تب و هیپرگلیسمی هر دو سبب وخیم‌تر شدن فرجام بالینی پس از سکتهٔ مغزی و تروما به سر می‌شوند. کنترل شدید تب با هدف طبیعی نگه‌داشتن دمای بدن الزامی بوده، ولی ممکن است تحقق آن با استفاده از داروهای ضد تب و ملحفه‌های خنک‌کننده دشوار باشد. ارزش ابزارهای جدیدتر داخل‌عروقی یا سطح پوستی کنترل دمای بدن در درمان تب مقاوم به درمان، هنوز تحت بررسی است. تزریق انسولین وریدی به‌صورت انفوزیون و به‌منظور کنترل هیپرگلیسمی، توصیه می‌شود، زیرا بیشتر از انسولین زیرجلدی سبب تنظیم سطح گلوکز سرم می‌شود. یک هدف منطقی، همانا حفظ گلوکز سرم در رقم کمتر از ۱۰/۰ میلی‌مول بر لیتر (کمتر از ۱۸۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) است، هرچند که به‌نظر می‌رسد دوره‌های هیپوگلیسمی به‌همان اندازه مضر باشند و هدف آرمانی نیز هنوز به‌صورت قطعی مشخص نشده است. ابزارهای جدید پایش مغز جدید که ارزیابی دایمی فشار اکسیژن بافت مغز، CBF، و متابولیسم (از طریق میکرودیالیز) را امکان‌پذیر می‌سازند، می‌توانند درمان آسیب مغزی ثانویه را بیش از پیش بهبود بخشند.

اختلالات دستگاه عصبی مرکزی که نیازمند مراقبت‌های ویژه هستند

انسفالوپاتی هیپوکسیک- ایسکمیک

این اختلال به‌دلیل کمبود تحویل اکسیژن به مغز به‌دلیل هیپوتانسیون بسیار شدید (هیپوکسی- ایسکمی) یا هیپوکسی ناشی از نارسایی تنفسی رخ می‌دهد. از علل این اختلال می‌توان به انفارکتوس میوکارد، ایست قلبی، شوک، خفگی، فلج تنفسی، و مسمومیت با منواکسید کربن یا سیانید اشاره کرد. در برخی شرایط، هیپوکسی ممکن است غالب باشد. مسمومیت با منواکسید کربن و سیانید گاهی هیپوکسی هیستوتوکسیک نامیده می‌شوند، زیرا زنجیرهٔ تنفسی را مستقیماً مختل می‌کنند.

تظاهرات بالینی درجات خفیف هیپوکسی خالص، چنانکه در ارتفاعات بالا رخ می‌دهند، سبب مختل شدن قضاوت، عدم توجه، ناهماهنگی حرکتی، و گاهی سرخوشی می‌شوند. مع‌هذا، در هیپوکسی- ایسکمی، چنانکه در ایست گردش خون رخ می‌دهد، هشیاری ظرف مدت چند ثانیه از دست می‌رود. اگر گردش خون ظرف مدت ۳ تا ۵ دقیقه مجدداً برقرار شود، بهبود کامل ممکن است حاصل شود، ولی اگر هیپوکسی- ایسکمی بیش از ۳ تا ۵ دقیقه به‌طول انجامد، معمولاً درجاتی از آسیب مغزی دایمی ایجاد خواهد شد. به‌جز در موارد بسیار شدید، قضاوت دربارهٔ شدت دقیق هیپوکسی- ایسکمی ممکن است دشوار باشد، و برخی بیماران حتی با گذشت ۸ تا ۱۰ دقیقه از ایسکمی کل مغز، بهبود نسبتاً کاملی را تجربه می‌کنند. تحمل مغز نسبت به هیپوکسی خالص، بیشتر از تحمل آن نسبت به هیپوکسی- ایسکمی است. برای مثال، PaO_2 در حد حتی ۲۰ میلی‌متر جیوه (۲/۷ کیلوپاسکال) چنانچه به‌تدریج ایجاد شده و فشار خون طبیعی حفظ شود، می‌تواند به‌خوبی تحمل می‌شود، درحالی‌که دوره‌های کوتاهی از فقدان گردش خون مغزی یا گردش خون مغزی بسیار پایین، معمولاً سبب ایجاد اختلال دایمی می‌شوند.

معاینهٔ بالینی در نقاط زمانی مختلف پس از آسیب هیپوکسیک- ایسکمیک (به‌ویژه ایست قلبی)، در ارزیابی پیش‌آگهی فرجام نورولوژیک بلندمدت مفید است. پیش‌آگهی در بیماران دارای عملکرد سالم ساقهٔ مغزی، بهتر است، که گواه آن، طبیعی بودن پاسخ‌های مردمک به نور و سالم بودن رفلکس‌های قرنیه، چشمی- دهلیزی (کالُریک)، و چشمی- سری (چشمان عروسکی) است. عدم وجود این رفلکس‌ها و وجود مردمک‌هایی که به‌صورت دایمی متسع هستند و واکنشی به نور نشان نمی‌دهند، نشانه‌های پیش‌آگهی وخیم هستند. عدم وجود رفلکس مردمک نسبت به نور و یا فقدان پاسخ حرکتی یا پاسخ حرکتی اکستانسور به درد در روز سوم پس از آسیب، نشان می‌دهند که کومای هیپوکسیک- ایسکمیک به‌احتمال اندکی ممکن است فرجام مطلوبی داشته باشد (البته صرف‌نظر از بیماران مبتلا به اختلالات متابولیک و بیماران تحت درمان با دوز بالای باربیتورات یا هیپوترمی، که سبب مخدوش شدن تفسیر این نشانه‌ها می‌گردند). از نظر الکتروفیزیولوژیک، عدم وجود مؤلفهٔ N20 از SSEP به‌صورت دوطرفه و در چند روز نخست نیز با پیش‌آگهی نامطلوبی همراه است. افزایش شدید سطح سرمی (بیش از ۳۳ میکروگرم بر لیتر) NSE (اِنولاز مختص نورون) که نوعی نشانگر بیوشیمیایی به‌شمار می‌رود، بیانگر آسیب مغزی پس از احیای متعاقب ایست قلبی بوده و فرجام نامطلوبی را پیش‌بینی می‌کند. مع‌هذا، در حال حاضر، به‌دست آوردن به‌هنگام سطوح SSEP و NSE ممکن است دشوار باشد، زیرا انجام تست SSEP نیازمند مهارت چشمگیری در تفسیر بوده و سنجش NSE نیز هنوز به‌حالت استاندارد درنیامده است. مطالعات اخیر حکایت از آن دارند که تجویز هیپوترمی خفیف پس از ایست قلبی (به مبحث «درمان» رجوع کنید) ممکن است بر نقاط زمانی‌ای تأثیر گذارد که این پیش‌بینی‌کننده‌های الکتروفیزیولوژیک در آن نقاط زمانی، نقش قابل اعتمادی در شناسایی بیماران دارای احتمال بسیار پایین بهبود چشمگیر بالینی پیدا می‌کنند. برای مثال، میزان مثبت کاذب برای پیش‌بینی نادرست فرجام نامطلوب نورولوژیک در بیماران تحت درمان هیپوترمی خفیف که حداکثر عملکرد حرکتی روز سوم آنها، وضعیت‌گیری اکستانسور است، می‌تواند حتی به ۲۱ درصد نیز برسد (با فاصلهٔ اطمینان [CI] ٪۹۵ تا معادل ۸ تا ۴۳ درصد). پیامدهای بلندمدت انسفالوپاتی هیپوکسیک- ایسکمیک عبارت‌اند از کومای دایمی یا حالت نباتی (فصل ۳۲۸)، دمانس (زوال ذهن)، آگنوزی بینایی (فصل ۳۶)، پارکینسونیسم، کُرئوآتتوز، آتاکسی مخچه‌ای، میوکلونوس، تشنج، و حالت فراموشی، که می‌تواند متعاقب آسیب انتخابی به هیپوکامپ باشد.

پاتولوژی یافته‌های بافت‌شناختی اصلی عبارت‌اند از نکروز قشری لایه‌ای منتشر یا چندکانونی وسیع (شکل ٤-۳۳۰)، همراه با درگیری هیپوکامپ به‌طور شایع. نورون‌های CA1 هیپوکامپ حتی نسبت به دوره‌های کوتاه‌مدت هیپوکسی-ایسکمی نیز آسیب‌پذیر هستند، که همین امر، احتمالاً توجیه می‌کند که چرا اختلالات دایمی و انتخابی حافظه، ممکن است پس از ایست قلبی کوتاه‌مدت رخ دهند. مناطق کوچک و پراکنده‌ای از انفارکتوس یا از بین رفتن نورون‌ها ممکن است در عقده‌های قاعده‌ای، هیپوتالاموس، یا ساقهٔ مغزی وجود داشته باشند. در برخی موارد، ایجاد بافت جوشگاهی در تالاموس به‌صورت وسیع و دوطرفه، ممکن است بر روی مسیرهایی تأثیر گذارد که واسطهٔ بیداری هستند، و همین روند آسیب‌شناسی می‌تواند مسئول ایجاد حالت نباتی دایمی باشد. شکل خاصی از انسفالوپاتی هیپوکسیک-ایسکمیک، که اصطلاحاً انفارکتوس‌های نقطهٔ عطف نامیده می‌شود، در قلمروهای دیستال بین شریان‌های مغزی اصلی رخ داده و می‌تواند سبب ایجاد اختلالات شناختی (و از جمله آگنوزی بینایی) و ضعفی شود که در گروه‌های عضلانی پروگزیمال، شدیدتر از گروه‌های عضلانی دیستال است.



شکل ٤-۳۳۰ نکروز لایه‌ای قشری در انسفالوپاتی هیپوکسیک-ایسکمیک. تصویر MRI به‌روش T1 و پس از تزریق مادهٔ حاجب، که جذب مادهٔ حاجب را در قشر مغز و در منطقهٔ توزیعی نقطه عطف نشان می‌دهد و با نکروز لایه‌ای مطابقت دارد.

تشخیص تشخیص برپایهٔ شرح حالی از رویداد هیپوکسیک-ایسکمیک مانند ایست قلبی استوار است. فشار خون سیستولیک کمتر از ۷۰ میلی‌متر جیوه یا PaO_2 بالاتر از ۴۰ میلی‌متر جیوه معمولاً ضروری بوده، هرچند که هم میزان مطلق مواجهه و هم طول مدت آن از شاخص‌های مهم آسیب سلولی به‌شمار می‌روند. مسمومیت با منواکسید کربن را می‌توان با اندازه‌گیری کربوکسی‌مت‌هموگلوبین تأیید کرد، و رنگ قرمز آلبالویی پوست و خون وریدی نیز بر آن دلالت دارد، هرچند که رنگ قرمز آلبالویی پوست، یافتهٔ بالینی ثابتی به‌شمار نمی‌رود.

درمان انسفالوپاتی هیپوکسیک-ایسکمیک

درمان باید با هدف بازگرداندن عملکرد قلبی-تنفسی طبیعی صورت گیرد، که شامل برقراری راه هوایی مطمئن، تضمین اکسیژناسیون و تهویهٔ کافی، و بازگرداندن خونرسانی مغزی (خواه با احیای قلبی-ریوی و خواه با تجویز مایع، داروهای منقبض‌کنندهٔ عروق، یا تعبیهٔ ضربان‌ساز برای قلب) است. هدف هیپوترمی می‌تواند آبشار آسیب سلولی به نورون باشد، و در حیوانات آزمایشگاهی دچار آسیب مغزی دارای اثرات چشمگیری در محافظت عصبی است. در دو کارآزمایی، هیپوترمی خفیف (۳۳ درجهٔ سانتی‌گراد) سبب بهبود نتیجهٔ عملکردی در بیمارانی شده است که پس از احیای متعاقب ایست قلبی، همچنان در کوما باقی مانده بودند. درمان، ظرف مدت چند دقیقه پس از احیای قلبی آغاز شده و در یک مطالعه، به‌مدت ۱۲ ساعت و در مطالعهٔ دیگر، به‌مدت ۲۴ ساعت ادامه یافته بود. عوارض بالقوهٔ هیپوترمی عبارت‌اند از اختلال انعقادی و افزایش خطر عفونت. کمیتهٔ رابط بین‌المللی احیا، توصیهٔ زیر را ارائه کرده است: «بیماران بزرگسال فاقد سطح هشیاری و دارای گردش خون خودبخود پس از ایست قلبی خارج از محیط بیمارستان، باید در مواردی که ریتم اولیه، فیبریلاسیون بطنی بوده است، به مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت تا دمای ۳۴-۳۲ درجهٔ سانتی‌گراد خنک شوند. این روش خنک کردن می‌تواند برای سایر ریتم‌ها یا برای ایست قلبی در داخل محیط بیمارستان نیز مفید واقع شود».

مسمومیت شدید با منواکسید کربن را می‌توان با اکسیژن هیپرباریک درمان کرد. برای کنترل تشنج، ممکن است تجویز داروهای ضد تشنج ضرورت یابد، هرچند این داروها معمولاً با هدف پیشگیری تجویز نمی‌شوند. میوکلونوس پس از هیپوکسی ممکن است با تجویز کلونازپام خوراکی با دوز روزانهٔ ۱/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم یا والپروات خوراکی با دوز روزانهٔ ۳۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در دوزهای منقسم بهبود یابد. استاتوس اپیلپتیکوس میوکلونیک ظرف مدت ۲۴ ساعت پس از توقف گردش خون اولیه معمولاً بیانگر پیش‌آگهی بسیار نامطلوب است (حتی اگر تشنج کنترل شود).

مسمومیت با منواکسید کربن و سیانید، می‌توانند سبب ایجاد نوعی انسفالوپاتی تأخیری نیز بشوند. هنگامی که بیمار برای نخستین بار، هشیاری خود را باز می‌یابد، اختلال بالینی مختصری را می‌توان مشاهده کرد، ولی ممکن است نوعی سندرم پارکینسونی که با آکینزی و ریژیدیته ولی بدون لرزش مشخص می‌شود، ایجاد گردد. علایم مربوطه ممکن است ظرف مدت چند ماه بدتر شوند، که با شواهد فزاینده‌ای از آسیب به عقده‌های قاعده‌ای همراه است که هم در سی‌تی‌اسکن و هم در MRI دیده می‌شود.

انسفالوپاتی‌های متابولیک

تغییر وضعیت ذهنی، که با عبارات گوناگونی مانند سردرگمی، دلیریوم، گم‌گشتگی، و انسفالوپاتی توصیف می‌شوند، در بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری شدید که در واحد مراقبت‌های ویژه (ICU) بستری هستند، وجود دارد. بیماران مسن‌تر، به‌ویژه مستعد ابتلا به دلیریوم هستند؛ دلیریوم، نوعی حالت سردرگمی است که با مختل شدن ادراک، توهمات مکرر، هذیان، و اختلال خواب مشخص می‌شود. این حالت اغلب به اثرات دارویی، محرومیت از خواب، درد، و اضطراب نسبت داده می‌شود. وجود دلیریوم با فرجام بدتری در بیماران بسیار بدحال همراه است (حتی در بیماران بدون پاتولوژی قابل شناسایی دستگاه عصبی مرکزی مانند سکتهٔ مغزی یا تروما به مغز). در این بیماران، علت دلیریوم اغلب چند- عاملی بوده، و از اختلال عملکرد عضوی، سپسیس، و به‌ویژه مصرف داروهای تجویز شده به‌منظور درمان درد، سرآسیمگی، یا اضطراب ناشی می‌شود. بیماران بسیار بدحال اغلب با انواع گوناگونی از داروهای رخوت‌زا و ضد درد از جمله ترکیبات افیونی، بنزودیازپین‌ها، نورولپتیک‌ها، و داروهای رخوت‌زا- بیهوش‌کننده مانند پروپوفول درمان می‌شوند. در بیماران بسیار بدحالی که نیازمند رخوت‌زایی هستند، استفاده از دِکس‌مدتومیدین که نوعی آگونیست گیرندهٔ آلفا- ۲ مرکزی است، می‌تواند سبب کاهش دلیریوم و کوتاه شدن مدت زمان تهویهٔ مکانیکی در مقایسه با تجویز بنزودیازپین‌های مانند لورازپام یا میدازولام شود. حضور اعضای خانواده در ICU نیز می‌تواند به آرام شدن و تشخیص موقعیت زمانی و مکانی در بیماران سرآسیمه کمک کند، و در موارد شدید، تجویز دوزهای پایین داروهای نورولپتیک (مانند هالوپریدول، ۰/۵ تا ۱ میلی‌گرم) می‌تواند مفید واقع شود. در راهبُردهای کنونی، بر محدود ساختن تجویز داروهای رخوت‌زا تأکید می‌شود (البته مشروط بر آنکه این اقدام، خطری را متوجه بیمار نسازد).

در محیط ICU، چند علت متابولیک برای تغییر سطح هشیاری، علل غالب به‌شمار می‌روند. انسفالوپاتی هیپرکاربیک می‌تواند با سردرد، سردرگمی، بُهت، یا کوما تظاهر کند. سندرم هیپوونتیلاسیون اغلب در بیماران دارای سابقهٔ احتباس مزمن CO_2 که به‌دلیل ابتلا به آمفیزم یا بیماری مزمن ریوی، تحت درمان با اکسیژن قرار دارند، رخ می‌دهد (فصل ۳۱۸). افزایش $PaCO_2$ که سبب ایجاد نارکوز CO_2 می‌شود، می‌تواند تأثیر بیهوش‌کنندگی مستقیمی داشته باشد، و اتساع عروق مغزی ناشی از افزایش $PaCO_2$ می‌تواند سبب افزایش ICP شود. وجود آستریکسی (بال‌بال‌زنی)، بر انسفالوپاتی کبدی دلالت داشته و می‌تواند در نارسایی مزمن کبدی یا نارسایی کبدی حاد برق‌آسا رخ دهد. هم هیپرگلیسمی و هم هیپوگلیسمی، و هم هیپرناترمی و هم هیپوناترمی می‌توانند سبب ایجاد انسفالوپاتی شوند. سردرگمی، اختلال حرکات چشم، و آتاکسی راه‌رفتن، از شاه‌علامت‌های بیماری ورنیکهٔ حاد هستند (ادامهٔ مطلب را ببینید).

انسفالوپاتی ناشی از سپسیس

روند بیماریزایی در بیماران مبتلا به سپسیس، پاسخ سیستمیک به عوامل عفونی سبب آزاد شدن واسطه‌های التهابی

در گردش خون می‌شود که به‌نظر می‌رسد در ایجاد انسفالوپاتی نقش داشته باشند. بیماری وخیم، به‌همراه سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS)، می‌تواند سبب نارسایی عضوی چند-سیستمی شود. این سندرم می‌تواند در سپسیس آشکار، سوختگی‌های شدید، یا تروما رخ دهد، بدون آنکه عامل عفونی خاصی شناسایی شود. بسیاری از بیماران دچار بیماری وخیم، سپسیس، یا SIRS، دچار انسفالوپاتی بدون هیچ توجیه آشکاری می‌شوند. این وضعیت را به‌طور کلی *انسفالوپاتی ناشی از سپسیس* می‌نامند. اگرچه واسطه‌های اختصاصی منتهی به اختلال عملکرد نورولوژیک هنوز به‌طور دقیق شناخته نشده‌اند، ولی آنچه مسلم است، آن است که انسفالوپاتی صرفاً در اثر اختلالات متابولیک ناشی از نارسایی چند- عضوی ایجاد نمی‌شود. پژوهشگران معتقداند سیتوکین‌هایی مانند اینترلوکین ۱ (IL-1)، اینترلوکین ۲ (IL-2)، اینترلوکین ۶ (IL-6)، و عامل نکروز تومور، در ایجاد این سندرم دخیل هستند.

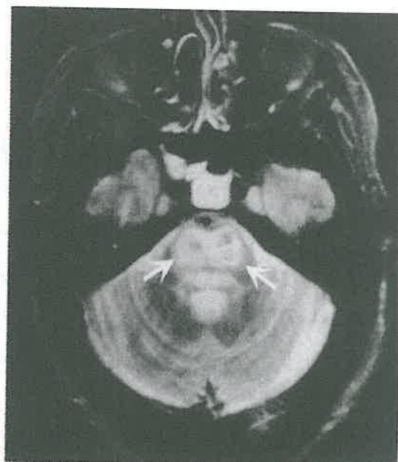
تشخیص به‌لحاظ بالینی، انسفالوپاتی ناشی از سپسیس به‌صورت اختلال عملکرد منتشر مغز و بدون یافته‌های بارز کانونی تظاهر می‌کند. سردرگمی، گم‌گشتگی، سرآسیمگی، و نوسان سطح هشیاری، از علایم معمول هستند. در موارد شدیدتر، به‌ویژه در صورت همراهی با اختلال همودینامیک، کاهش سطح هشیاری می‌تواند بارزتر بوده و گاهی به کوما منجر شود. هیپررفلکسی و نشانه‌های رهایی از کنترل قطعهٔ پیشانی مانند رفلکس چنگ‌زنی یا رفلکس پوزه (فصل ۳۶) ممکن است دیده شوند. حرکات غیر طبیعی مانند میوکلونوس، لرزش، یا بال‌بال‌زنی ممکن است رخ دهند. انسفالوپاتی ناشی از سپسیس بسیار شایع بوده، و در اکثریت بیماران مبتلا به سپسیس و نارسایی عضوی چند- سیستمی رخ می‌دهد؛ تشخیص آن نیز اغلب دشوار است، زیرا اولاً اختلال عملکرد نورولوژیک در بیماران بسیار بدحال دارای علل بالقوهٔ متعددی است و ثانیاً تشخیص آن مستلزم رد علل ساختمانی، متابولیک، توکسیک، و عفونی (مننژیت یا انسفالیت) است. میزان مرگ و میر در بیماران دچار انسفالوپاتی ناشی از سپسیس با شدتی که بتواند کوما ایجاد کند، به ۵۰ درصد می‌رسد، هرچند که این رقم اساساً بیانگر شدت بیماری وخیم زمینه‌ای بوده و مستقیماً از خودِ انسفالوپاتی ناشی نمی‌شود. در بیمارانی که در اثر سپسیس شدید یا شوک سپتیک فوت می‌کنند، ممکن است بتوان یافته‌های نوروپاتولوژیکی از آپوپتوز نورونی و آسیب ایسکمیک مغزی و نیز افزایش سطح سرمی نوعی نشانگر زیستی آسیب مغز به‌نام S-100β را مشاهده کرد. درمان موفقیت‌آمیز بیماری وخیم زمینه‌ای تقریباً همواره سبب بهبود چشمگیر انسفالوپاتی مربوطه خواهد شد. معهذا، اگرچه ناتوانی شدید تا سطح حالت نباتی مزمن یا حالاتی با حداقل سطح هشیاری شایع نیست، ولی امروزه اختلال عملکرد شناختی بلندمدت که به‌لحاظ بالینی به دمانس شباهت دارد، در برخی بیمارانی که جان سالم به‌در می‌بَرند، به‌طور فزاینده‌ای دیده می‌شود.

میلینولیز مرکزی پل مغزی

این اختلال معمولاً به‌گونه‌ای ویرانگر و به‌صورت کوادری‌پلژی و فلج بولبار کاذب تظاهر می‌کند؛ عوامل مستعدکنندهٔ آن نیز عبارت‌اند از بیماری طبی شدید زمینه‌ای یا کمبود تغذیه‌ای؛ اکثر موارد آن با اصلاح سریع هیپوناترمی یا با حالات هیپراُسمولار همراه هستند. یافته‌های آسیب‌شناسی عبارت‌اند از میلین‌زدایی بدون التهاب در قاعدهٔ پل مغزی، که با سالم ماندن نسبی آکسون‌ها و سلول‌های عصبی همراه است. MRI در تأیید تشخیص مفید بوده (شکل ۵-۳۳۰) و می‌تواند شکل‌های ناقصی که به‌صورت سردرگمی، دیس‌آرتری، و/ یا اختلال در نگاه هماهنگ و بدون کوادری‌پلژی تظاهر می‌کنند را نیز شناسایی کند. برخی بیماران گهگاه با ضایعاتی در خارج از ساقهٔ مغزی مراجعه می‌کنند. در دستورالعمل‌های درمانی برای اصلاح هیپوناترمی شدید، هدف باید اصلاح تدریجی باشد، یعنی حداکثر ۱۰ میلی‌مول بر لیتر (۱۰ میلی‌اکی‌والان بر لیتر) ظرف مدت ۲۴ ساعت و ۲۰ میلی‌مول بر لیتر (۲۰ میلی‌اکی‌والان بر لیتر) ظرف مدت ۴۸ ساعت.

بیماری وِرنیکه

بیماری ورنیکه، از اختلالات شایع و قابل پیشگیری ناشی از کمبود تیامین است (فصل ۹٦e). در ایالات متحده، اکثریت موارد را افراد الکلی تشکیل می‌دهند، ولی بیماران دچار سوء تغذیهٔ ناشی از استفراغ شدید، گرسنگی، دیالیز کلیوی، سرطان، ایدز، یا به‌ندرت جراحی معده نیز در معرض خطر ابتلا قرار دارند. سه‌گانهٔ بالینی مشخصهٔ این بیماری، همانا اُفتالموپلژی، آتاکسی، و سردرگمی کلی است. معهذا، تنها یک‌سوم بیماران مبتلا به بیماری ورنیکهٔ حاد با سه‌گانهٔ بالینی کلاسیک مربوطه مراجعه



شکل ۵-۳۳۰ میلینولیز مرکزی پل مغزی. تصویر MRI محوری از پل مغزی به‌روش T2، منطقه‌ای متقارن از افزایش غیر طبیعی سیگنال را در قاعدهٔ پل مغزی (*پیکان‌ها*) نشان می‌دهد.

می‌کنند. اکثر بیماران به‌شدت گم‌گشته، بی‌تفاوت، و بی‌توجه هستند، هرچند که به‌ندرت ممکن است دچار دلیریوم سرآسیمه مرتبط با محرومیت از اتانول باشند. اگر این بیماری درمان نشود، بُهت، کوما، و مرگ ممکن است حادث شود. اختلالات حرکتی چشمی شامل نیستاگموس افقی در هنگام نگاه به سمت جانبی، فلج عضلهٔ رکتوس جانبی (معمولاً به‌صورت دوطرفه)، فلج نگاه هماهنگ، و به‌ندرت افتادگی پلک هستند. آتاکسی راه‌رفتن احتمالاً در اثر ترکیبی از پلی‌نوروپاتی، درگیری مخچه، و پارزی دهلیزی ایجاد می‌شود. مردمک‌ها معمولاً در امان می‌مانند، ولی ممکن است در بیماری پیشرفته، میوتیک شوند.

بیماری ورنیکه معمولاً با تظاهرات دیگر بیماری تغذیه‌ای مانند پلی‌نوروپاتی همراه است. به‌ندرت، تنبلی چشم یا میلوپاتی نیز رخ می‌دهد. تاکی‌کاردی و هیپوتانسیون وضعیتی ممکن است با مختل شدن عملکرد دستگاه عصبی خودمختار و یا با وجود هم‌زمان بری‌بری قلبی- عروقی مرتبط باشد. بیمارانی که بهبود می‌یابند، بهبود فلج چشمی را ظرف مدت چند ساعت پس از تجویز تیامین تجربه می‌کنند، ولی نیستاگموس افقی ممکن است باقی بماند. آتاکسی با سرعت کمتری در مقایسه با اختلالات حرکتی چشمی بهبود می‌یابد. حدود نیمی از بیماران بهبود ناکاملی را تجربه کرده و راه‌رفتن آنان همچنان آهسته و با کشیدن پا بر روی زمین و با عریض بودن سطح اتکای بدن همراه بوده و نمی‌توانند به‌صورتی راه‌بروند که پاشنهٔ یک پا در جلوی نوک انگشت پای دیگر قرار گیرد. بی‌تفاوتی، خواب‌آلودگی، و سردرگمی به‌تدریج بهبود می‌یابند. با برطرف شدن این علایم، نوعی حالت فراموشی به‌همراه اختلال در حافظهٔ اخیر و یادگیری ممکن است آشکارتر گردد (*روان‌پریشی کورساکوف*). روان‌پریشی کورساکوف اغلب پایدار باقی می‌ماند؛ وجه مشخصهٔ این حالت روانی باقی‌مانده، همانا شکاف‌هایی در حافظه، افسانه‌بافی، و اختلال در تعیین توالی زمانی است.

پاتولوژی ضایعات دور بطنی، اطراف بطن سوم، مجرای مرکزی، و بطن چهارم را احاطه می‌کنند؛ در موارد حاد گاه و بی‌گاه، خونریزی‌هایی به‌شکل پته‌شی و در اکثر موارد مزمن، آتروفی اجسام پستانی دیده می‌شود. در اغلب موارد تکثیر اندوتلیوم، میلین‌زدایی، و مختصری تخریب نورونی وجود دارد. این تغییرات را می‌توان با انجام MRI شناسایی کرد (**شکل ۶-۳۳۰**). اختلال فراموشی از ضایعاتی در هسته‌های پشتی میانی تالاموس ناشی می‌شود.

روند بیماری‌زایی تیامین، کوفاکتور چندین آنزیم و از جمله ترانس‌کتولاز، پیرووات دهیدروژناز، و آلفا- کتوگلوتارات



شکل ۶-۳۳۰ بیماری ورنیکه. در تصویر MRI تاجی به روش T1 و پس از تزریق مادهٔ حاجب، جذب غیر طبیعی مادهٔ حاجب توسط اجسام پستانی (*پیکان‌ها*) دیده می‌شود که وجه مشخصهٔ انسفالوپاتی ورنیکهٔ حاد است.

دِهیدروژناز است کمبود تیامین سبب کاهش مصرف گلوکز مغزی به‌صورت منتشر شده و به تخریب میتوکندری منجر می‌گردد. گلوتامات در اثر مختل شدن فعالیت آلفا- کتوگلوتارات دِهیدروژناز، تجمع یافته و به‌همراه کمبود انرژی، می‌تواند سبب آسیب سلولی ناشی از توکسیسیتهٔ تحریکی شود.

درمان بیماری ورنیکه

بیماری ورِنیکه نوعی فوریت طبی بوده و مستلزم تجویز فوری تیامین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم وریدی یا عضلانی است. این دوز باید روزانه و تا هنگامی تجویز شود که بیمار رژیم غذایی طبیعی خود را از سر گیرد، و باید پیش از درمان با محلول‌های گلوکز وریدی آغاز گردد. برخی پژوهشگران، از تجویز دوزهای بالاتر یعنی ۱۰۰ میلی‌گرم، چهار بار در روز یا بیشتر حمایت می‌کنند. انفوزیون گلوکز می‌تواند بیماری ورِنیکه را در بیماری که پیش از آن مبتلا نشده است، ایجاد کرده و یا سبب تشدید سریع شکل‌های ابتدایی بیماری گردد. به‌همین دلیل، تیامین باید به تمامی بیماران الکلی که نیازمند گلوکز تزریقی هستند، تجویز شود.

اختلالات دستگاه عصبی محیطی که نیازمند مراقبت‌های ویژه هستند

بیماری وخیم همراه با اختلالات دستگاه عصبی محیطی (PNS) در دو بافتار ایجاد می‌شود: (۱) بیماری‌های نورولوژیک اولیه‌ای که نیازمند مداخلات مراقبت‌های ویژه مانند لوله‌گذاری و تهویهٔ مکانیکی هستند؛ و (۲) تظاهرات PNS ثانویهٔ بیماری وخیم سیستمیک، که اغلب نارسایی عضوی چند- دستگاهی را درگیر می‌سازند. اختلالات بافتار نخست شامل پلی‌نوروپاتی‌های حاد مانند سندرم گیلن- باره (فصل ٤٦٠)، اختلالات پیوستگاه عصبی- عضلانی شامل میاستنی گراو (فصل ٤٦١) و بوتولیسم (فصل ۱۷۸)، و اختلالات عضلانی اولیه مانند پلی‌میوزیت (فصل ٤٦٢e). اختلالات بافتار دوم یا از خود بیماری سیستمیک مورد نظر نشأت می‌گیرند، یا آنکه به‌عنوان پیامد مداخلات مربوطه رخ می‌دهند.

اصول کلی ارزیابی تنفسی در بیماران دچار درگیری PNS، صرف‌نظر از علت، شامل ارزیابی مسائل مکانیکی ریوی (مانند حداکثر نیروز دمی [MIF] و ظرفیت حیاتی [VC]) و ارزیابی قدرت عضلات بولبار هستند. صرف‌نظر از علت ضعف، لوله‌گذاری تراشه باید هنگامی که MIF به کمتر از ۲۵- سانتی‌متر آب می‌رسد یا VC کمتر از ۱ لیتر باشد، مد نظر قرار گیرد. به‌علاوه، بیماران دچار ضعف شدید کام، ممکن است نیازمند لوله‌گذاری تراشه باشند تا بتوان از انسداد راه هوایی فوقانی یا آسپیراسیون مکرر پیشگیری کرد. برای پیگیری بیماران دچار اختلال تنفسی بالقوهٔ ناشی از اختلال عملکرد PNS، از گازهای خون شریانی و اشباع اکسیژن به‌دست آمده از پالس اکسیمتری استفاده می‌شود. معهذا، لوله‌گذاری و تهویهٔ مکانیکی باید بر اساس ارزیابی بالینی صورت گیرد، و نه انتظار برای اُفت اشباع اکسیژن یا احتباس CO_2 ناشی از هیپوونتیلاسیون. در بدو امر می‌توان تهویهٔ مکانیکی غیر تهاجمی را به‌جای لوله‌گذاری تراشه مد نظر قرار داد، ولی معمولاً در بیماران دچار ضعف بولبار شدید یا نارسایی تهویهٔ همراه با هیپرکاربی، کافی نیست. اصول تهویهٔ مکانیکی در فصل ۳۲۳ هاریسون شرح داده شده‌اند.

نوروپاتی

اگرچه انسفالوپاتی می‌تواند آشکارترین اختلال عملکرد نورولوژیک در بیماران بسیار بدحال باشد، ولی اختلال عملکرد PNS نیز بسیار شایع است، و معمولاً در بیماران دچار بیمارانی وجود دارد که دچار بیماری‌های وخیم طولانی‌ای بوده که چندین هفته به‌طول می‌انجامند و مبتلا به سپسیس نیز هستند؛ شک بالینی هنگامی نسبت به این بیماران ایجاد می‌شود که به‌رغم بهبود سپسیس زمینه‌ای و بیماری وخیم مربوطه، نتوان آنان را از تهویهٔ مکانیکی جدا کرد. *پلی‌نوروپاتی بیماری وخیم* به شایع‌ترین عارضهٔ PNS مرتبط با بیماری وخیم اشاره دارد؛ و در بیماری وخیم طول کشیده، سپسیس، و نارسایی عضوی چند- دستگاهی دیده می‌شود. یافته‌های نورولوژیک عبارت‌اند از ضعف منتشر، کاهش رفلکس‌ها، و اختلال حسی دیستال. در بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک، نوروپاتی حسی- حرکتی آکسونی دیستال متقارن و منتشر دیده می‌شود، و در بررسی‌های آسیب‌شناختی نیز اضمحلال آکسون تأیید می‌شود. سازوکار دقیق نوروپاتی بیماری وخیم هنوز نامشخص است، ولی پژوهشگران معتقدند عوامل موجود در گردش خون مانند

سیتوکین‌ها که با سپسیس و SIRS در ارتباط هستند، نقشی در این میان دارند. گزارش شده است که تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا به سندرم سپسیس، دارای درجاتی از نوروپاتی هستند، هرچند که در تعداد بسیار کمتری از آنان، شدت سندرم بالینی به‌قدری کافی است که بتواند سبب ضعف شدید عضلات تنفسی در حدی شود که نیازمند تهویهٔ مکانیکی بوده و یا جداسازی از تهویهٔ مکانیکی را غیر ممکن سازد. به‌نظر می‌رسد کنترل دقیق قند خون با استفاده از انفوزیون انسولین، سبب کاهش خطر پلی‌نوروپاتی بیماری وخیم شود. درمان از سایر جهات، حمایتی بوده و مداخلات اختصاصی با هدف درمان بیماری زمینه‌ای انجام می‌شود. اگرچه بهبود خودبخود معمولاً مشاهده می‌شود، ولی سیر زمانی آن ممکن است چند هفته تا چند ماه به‌طول انجامد و حتی پس از بهبود بیماری وخیم زمینه‌ای مربوطه نیز به مراقبت و حمایت تهویه‌ای بلندمدت نیاز داشته باشد.

اختلالات انتقال عصبی- عضلانی

اختلال در انتقال عصبی- عضلانی می‌تواند منشأ ضعف در بیماران بسیار بدحال باشد. بوتولیسم (فصل ۱۷۸ کتاب هاریسون) می‌تواند متعاقب خوردن توکسین بوتولینوم موجود در مواد غذایی بد- نگهداری شده ایجاد شده و یا در اثر آبسهٔ بی‌هوازی ناشی از *کلستریدیوم بوتولینوم* (بوتولیسم زخم) حاصل گردد. شیرخواران ممکن است با ضعف عمومی ناشی از عفونت *کلستریدیوم* روده‌ای تظاهر کنند، به‌ویژه اگر با عسل تغذیه شده باشند. دوبینی و دیسفاژی، نشانه‌های زودرس بوتولیسم غذایی هستند. درمان عمدتاً حمایتی بوده، هرچند که تجویز آنتی‌توکسین در اوایل سیر بیماری می‌تواند طول مدت مسدود شدن پیوستگاه عصبی- عضلانی را کاهش دهد. مراقبت‌های کلی ICU مشابه با بیماران مبتلا به سندرم گیلن- باره یا میاستنی گراو بوده، و تمرکز مراقبت‌ها باید بر پیشگیری از تشکیل زخم در نقاط فشار، پیشگیری از ترومبوز ورید عمقی، و پیشگیری از عفونت باشد. در هنگام مطرح شدن این تشخیص، اطلاع‌رسانی به متصدیان سلامت عمومی باید به‌سرعت انجام گیرد تا از مواجههٔ افراد دیگر با مادهٔ غذایی فاسد مربوطه یا منشأ بوتولیسم زخم (مانند مصرف داروی تزریقی) پیشگیری شود.

میاستنی گراو تشخیص‌داده‌نشده (فصل ٤٦١) را باید در آن دسته از بیماران دچار ضعف که در ICU بستری هستند، مد نظر داشت؛ مع‌هذا، ضعف پایدار ثانویه به اختلال در انتقال از پیوستگاه عصبی- عضلانی تقریباً همواره از تجویز دارو نشأت می‌گیرد. چند دارو، سبب مختل شدن انتقال عصبی- عضلانی می‌شوند، که عبارت‌اند از آنتی‌بیوتیک‌ها (به‌ویژه آمینوگلیکوزیدها) و داروهای بتا- بلاکر. در ICU، ترکیبات غیر دپلاریزان مسدودکنندهٔ عصبی- عضلانی (nd-NMBA)، که شل‌کننده‌های عضلانی نیز نامیده می‌شوند، شایع‌ترین علت به‌شمار می‌روند. در این گروه از داروها، ترکیباتی مانند پان‌کورونیوم، وکورونیوم، روکورونیوم، و سیزاتراکوریوم قرار دارند. از این داروها اغلب برای تسهیل کردن تهویهٔ مکانیکی یا سایر اقدامات مراقبت‌های ویژه استفاده می‌شود، ولی در مصرف طولانی‌مدت، مسدود شدن دایمی پیوستگاه عصبی- عضلانی می‌تواند حتی تا چند ساعت یا چند روز پس از قطع این داروها نیز سبب ایجاد ضعف گردد. عوامل خطرساز این تأثیر طولانی ترکیبات مسدودکنندهٔ عصبی- عضلانی، عبارت‌اند از جنس مؤنث، اسیدوز متابولیک، و نارسایی کلیوی.

به‌نظر نمی‌رسد که مسدود شدن پیوستگاه عصبی- عضلانی، سبب آسیب دایمی به PNS شود. با قطع داروهای مسبب، قدرت کامل بازمی‌گردد، هرچند که ممکن است به چند روز زمان نیاز داشته باشد. به‌طور کلی، کمترین دوز ممکن داروی مسدودکنندهٔ عصبی- عضلانی باید برای دستیابی به نتیجهٔ مطلوب مصرف شده، و هنگامی که این داروها در ICU تجویز می‌گردند، از محرک عصب محیطی باید برای پایش عملکرد پیوستگاه عصبی- عضلانی استفاده شود.

میوپاتی

بیماران بسیار بدحال، به‌ویژه بیماران مبتلا به سپسیس، اغلب دچار ضعف و تحلیل‌رفتن عضلات می‌شوند، که اغلب با وجود حمایت تغذیه‌ای ظاهراً کافی رخ می‌دهد. *میوپاتی بیماری وخیم*، عبارتی کلی است که چندین اختلال عضلانی متمایز و متفاوت را توصیف می‌کند که ممکن است در بیماران بسیار بدحال رخ دهند. فرضیه‌ای که در این میان مطرح است، آن است که میوپاتی کاتابولیک می‌تواند در اثر عوامل متعددی رخ دهد، و از جمله افزایش آزادسازی کورتیزول و کاتکول‌آمین و سایر عوامل موجود در گردش خون که در اثر SIRS رخ می‌دهد. در این سندرم، که *میوپاتی کاشکتیک* نامیده می‌شود، الکترومیوگرافی (نوار عضله- EMG) و سطوح سرمی کراتین کیناز طبیعی

هستند. در بیوپسی از عضله، آتروفی رشته‌های نوع II دیده می‌شود. نکروز رشته‌های عضلانی تمام- دسته‌ای نیز می‌تواند در سپسیس بسیار شدید رخ دهد. وجه مشخصهٔ بالینی این *میوپاتی حاد نکروزان مراقبت‌های ویژه* که شیوع کمتری نیز دارد، ضعف است که ظرف مدت فقط چند روز، بسیار شدید می‌شود. ممکن است به‌طور همزمان، افزایش میوگلوبین ادرار و کرئاتین کیناز سرم نیز دیده شود. در ابتدای امر ممکن است هم نتیجهٔ EMG و هم نتیجهٔ بیوپسی عضله، طبیعی باشند، ولی در نهایت، فعالیت خودبخود غیر طبیعی و نکروز تمام- دسته‌ای به‌همراه واکنش التهابی مشاهده خواهد شد. رابدومیولیز حاد می‌تواند در اثر مصرف الکل یا در اثر سندرم‌های کمپارتمان رخ دهد.

میوپاتی رشته‌های ضخیم ممکن است به‌دنبال مصرف گلوکوکورتیکوئید و nd-NMBA رخ دهد. شایع‌ترین سناریویی که این نوع میوپاتی در آن دیده می‌شود، بیمار مبتلا به آسم است که برای تسهیل تهویهٔ مکانیکی، به تجویز دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها و nd-NMBA نیاز دارد. این اختلال عضلانی، به‌دلیل تأثیر طولانی‌مدت nd-NMBA در پیوستگاه عصبی- عضلانی ایجاد نشده، بلکه نوعی میوپاتی حاد به‌شمار می‌رود که با آسیب عضله همراه است؛ و گهگاه به‌دنبال مصرف دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها و یا سپسیس به‌تنهایی گزارش شده است. به‌لحاظ بالینی، این سندرم اغلب هنگامی تشخیص داده می‌شود که به‌رغم بهبود فرآیند ریوی اولیه، بیمار را نمی‌توان از تهویهٔ مکانیکی جدا کرد. از نظر آسیب‌شناسی، ممکن است رشته‌های ضخیم (میوزین) از بین رفته باشند. میوپاتی رشته‌های ضخیم در بیماری وخیم، پیش‌آگهی مطلوبی دارد. اگر بیماران از بیماری وخیم زمینه‌ای خود جان سالم به‌در ببرند، این میوپاتی همواره بهبود یافته و اکثر بیماران به وضعیت طبیعی خود بازمی‌گردند. معهذا، از آنجایی که این سندرم در اثر آسیب حقیقی به عضله ایجاد می‌شود (و نه صرفاً مسدود شدن طولانی‌مدت پیوستگاه عصبی- عضلانی)، این فرآیند ممکن است چند هفته تا چند ماه به‌طول انجامد، و ممکن است تراکئوتومی همراه با حمایت تهویه‌ای طولانی‌مدت ضرورت یابد. برخی بیماران دچار ضعف بلندمدت باقی‌مانده شده، که با آتروفی و ضعفی همراه است که تحرک آنان را محدود می‌سازد. در حال حاضر، نحوهٔ پیشگیری از وقوع این عارضهٔ میوپاتیک هنوز مشخص نیست (البته به‌استثنای اجتناب از تجویز nd-NMBAها که همواره امکان‌پذیر نیست). پایش با استفاده از محرک عصب محیطی می‌تواند به پیشگیری از تجویز بیش از حد این ترکیبات کمک کند. معهذا، این اقدام بیشتر از آنکه بتواند سبب پیشگیری از این میوپاتی شود، سبب پیشگیری از عارضهٔ مسدود شدن طولانی‌مدت پیوستگاه عصبی- عضلانی می‌شود.

خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای

خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای (SAH) سبب می‌شود که مغز، هم به‌دلیل آسیب‌های اولیه و هم به‌دلیل آسیب‌های ثانویه، به بیماری وخیمی مبتلا شود. اگر از تروما به سر صرف‌نظر کنیم، شایع‌ترین علت SAH عبارت است از پاره شدن آنوریسم کیسه‌ای. از علل دیگر آن نیز می‌توان به خونریزی از ناهنجاری عروقی (ناهنجاری شریانی- وریدی یا فیستول شریانی- وریدی سخت‌شامه) و گسترش خونریزی درون‌مغزی اولیه به داخل فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای اشاره کرد. برخی SAHهای نهان‌زاد، در انبارک‌های اطراف مزانسفال رخ داده و خوش‌خیم هستند؛ این SAHها احتمالاً منشأ وریدی یا مویرگی داشته، و در آنژیوگرافی نیز تشخیص داده نمی‌شوند.

آنوریسم کیسه‌ای («Berry»)

نتایج مطالعات کالبدشکافی و آنژیوگرافی نشان داده‌اند که حدود ۲ درصد بزرگسالان، دارای آنوریسم‌های درون‌جمجمه‌ای بوده، که معادل شیوع ۴ میلیون نفری در ایالات متحده است؛ این آنوریسم پاره خواهد شد و سبب ایجاد SAH در ۲۵۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ نفر در سال خواهد شد. برای بیمارانی که زنده به بیمارستان می‌رسند، میزان مرگ و میر در طول ماه بعد، حدود ۴۵ درصد است. بیش از نیمی از افرادی که جان سالم به‌در می‌بَرند، دچار اختلالات نورولوژیک عمده در اثر خونریزی ابتدایی، اسپاسم عروق مغزی همراه با انفارکتوس، یا هیدروسفالی می‌شوند. اگر بیمار زنده بماند ولی آنوریسم وی برداشته نشود، میزان خونریزی مجدد در ۲ هفتهٔ نخست حدود ۲۰ درصد و در ماه نخست ۳۰ درصد و در هر سال پس از آن، حدود ۳ درصد خواهد بود. با توجه به این ارقام هشدار دهنده، تأکید درمانی اصلی همانا پیشگیری از عوارض زودهنگام و قابل پیش‌بینی SAH است.

خطر آنوریسم‌های پاره‌نشده و بدون علامت، به‌مراتب کمتر

از خطر آنوریسمی است که به‌تازگی پاره شده است. خطر سالانهٔ پارگی آنوریسم‌هایی با اندازهٔ کمتر از ۱۰ میلی‌متر حدود ۰/۱ درصد و در آنوریسم‌هایی با اندازهٔ ۱۰ میلی‌متر و بالاتر حدود ۰/۵ تا ۱ درصد است؛ میزان مرگ و میر جراحی به‌مراتب بالاتر از این ارقام است. از آنجایی‌که بیماران جوان‌تر مبتلا به آنوریسم‌هایی با اندازهٔ بیش از ۱۰ میلی‌متر، به‌مدت طولانی‌تری با خطر پارگی مواجه هستند، ممکن است از فواید درمان پیشگیرانه بهره‌مند گردند. در اینجا نیز همانند درمان تنگی کاروتید بدون‌علامت، نسبت «خطر به فایده»، به‌شدت به میزان عوارض درمانی بستگی دارد.

آنوریسم‌های غول‌آسا، یعنی آنوریسم‌های با قطر بیش از ۲/۵ سانتی‌متر، در همان محل آنوریسم‌های کوچک رخ داده (به ادامهٔ مطلب رجوع کنید) و حدود ۵ درصد موارد را تشکیل می‌دهند. سه نقطهٔ شایع عبارت‌اند از بخش انتهایی شریان کاروتید داخلی، محل دوشاخه شدن شریان مغزی میانی (MCA)، و بخش فوقانی شریان قاعده‌ای. خطر پارگی آنها حدود ۶ درصد در سال نخست پس از شناسایی بوده و تا مدت زمان نامحدودی نیز همچنان در این رقم بالا باقی می‌ماند. این آنوریسم‌ها اغلب به‌دلیل وارد آوردن فشار بر بخش‌های مجاور از مغز یا اعصاب جمجمه‌ای، سبب بروز علایم می‌شوند.

آنوریسم‌های قارچی (مایکوتیک) معمولاً در بخش دیستال نخستین محل دوشاخه شدن شریان‌های بزرگ حلقهٔ ویلیس قرار دارند. اکثر آنها از آمبولی‌های عفونی ناشی از اندوکاردیت باکتریایی نشأت می‌گیرند که سبب اضمحلال سپتیک شریان‌ها و متعاقباً اتساع و پارگی آنها می‌شوند. پژوهشگران هنوز بر سر این موضوع اختلاف نظر دارند که آیا باید این ضایعات را جستجو کرد و پیش از پارگی، آنها را درمان کرد و یا اینکه آنها را به‌حال خود رها کرد تا با درمان آنتی‌بیوتیکی، به‌صورت خودبخود ترمیم شوند.

پاتوفیزیولوژی

آنوریسم‌های کیسه‌ای در محل دوشاخه شدن شریان‌های درون‌جمجمه‌ای بزرگ تا متوسط رخ می‌دهند؛ پارگی آنها به‌داخل فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای انبارک‌های قاعده‌ای و اغلب به‌داخل پارانشیم بخش‌های مجاور از مغز صورت می‌گیرد. حدود ۸۵ درصد آنوریسم‌ها در گردش خون قدامی و عمدتاً بر روی حلقهٔ ویلیس واقع‌اند. حدود ۲۰ درصد بیماران دارای آنوریسم‌های متعدد بوده، که بسیاری از آنها در نقاط آینه‌ای دو طرفه قرار دارند. هنگامی که آنوریسم شکل می‌گیرد، معمولاً دارای یک گردن و یک گنبد می‌شود. طول گردن و اندازهٔ گنبد، بسیار متغیر هستند؛ و عوامل مهمی در برنامه‌ریزی برای برداشتن آنوریسم به‌روش جراحی یا آمبولیزه‌کردن آن به‌روش درون‌عروقی به‌شمار می‌روند. لایهٔ ارتجاعی داخلی شریانی، در قاعدهٔ گردن از بین می‌رود. بخش مدیا نازک شده، و بافت همبند جایگزین سلول‌های عضلات صاف می‌شود. در محل پارگی (که اغلب در بخش گنبد رخ می‌دهد)، دیواره نازک شده، و طول پارگی که خونریزی را سبب می‌شود، در اغلب موارد حداکثر ۰/۵ میلی‌متر است. محل و اندازهٔ آنوریسم، نقش مهمی در پیش‌بینی خطر پارگی دارند. آنوریسم‌هایی با قطر بیش از ۷ میلی‌متر و آنوریسم‌های واقع در بخش فوقانی شریان قاعده‌ای و در خاستگاه شریان رابط خلفی، در معرض خطر بالاتری برای پارگی قرار دارند.

تظاهرات بالینی

اکثر موارد آنوریسم‌های درون‌جمجمه‌ای پاره‌نشده، کاملاً بدون علامت هستند. علایم معمولاً در اثر پارگی و SAH حاصله ایجاد می‌شوند، هرچند که برخی آنوریسم‌های پاره‌نشده نیز با اثر توده‌ای بر روی اعصاب جمجمه‌ای یا پارانشیم مغزی تظاهر می‌کنند. در لحظهٔ پارگی آنوریسم همراه با SAH وسیع، ICP به‌ناگهان افزایش می‌یابد. همین امر می‌تواند علت از دست رفتن ناگهانی و موقت هشیاری شود که در قریب به نیمی از بیماران رخ می‌دهد. این از دست رفتن ناگهانی هشیاری ممکن است متعاقب سردردی طاقت‌فرسا برای لحظاتی کوتاه رخ دهد، ولی اکثر بیماران هنگامی که هشیاری خود را بازمی‌یابند، ابتدا از سردرد شکایت دارند. در ۱۰ درصد از موارد، خونریزی از آنوریسم به‌حدی شدید است که می‌تواند سبب از دست رفتن هشیاری به‌مدت چند روز شود. در قریب به ۴۵ درصد موارد، شکایتی که بیمار با آن مراجعه می‌کند عبارت است از سردرد شدید همراه با فعالیت. بیمار اغلب این سردرد را «شدیدترین سردرد زندگی خود» توصیف می‌کند؛ مع‌الوصف، مهم‌ترین ویژگی آن، شروع ناگهانی است. گهگاه، این پارگی‌ها ممکن است به‌صورت سردردی با شدت متوسط و یا به‌صورت تغییر در الگوی سردرد معمول بیمار تظاهر کنند. این سردرد معمولاً تمام سر را فراگرفته و اغلب با سفتی گردن همراه است؛ ضمن آنکه استفراغ نیز شایع است.

اگرچه سردرد ناگهانی در غیاب علایم نورولوژیک کانونی،

شاه‌علامت پارگی آنوریسم است، ولی ممکن است اختلالات نورولوژیک کانونی نیز رخ دهند. آنوریسم‌های واقع در شریان رابط قدامی یا در محل دوشاخه شدن MCA، ممکن است به‌داخل بخش مجاور از مغز یا فضای تحت‌سخت‌شامه‌ای پاره شده و هماتومی بزرگ به‌حدی که بتواند اثر توده‌ای را ایجاد کند، تشکیل دهد. اختلالات حاصله نیز شامل همی‌پارزی، آفازی، و بی‌ارادگی هستند.

گهگاه، علایم پیش‌درآمدی، بر محل آنوریسم پاره‌نشده‌ای اشاره دارند که به‌صورت پیشرونده بزرگ می‌شود. فلج عصب سوم مغزی، به‌ویژه هنگامی که با اتساع مردمک همراه باشد، از بین رفتن رفلکس به نور به‌صورت یک‌طرفه (ولی حفظ شدن این رفلکس در سمت مقابل)، و درد کانونی در بالای چشم یا در پشت آن، می‌تواند در اثر آنوریسم در حال گسترش در محل پیوستگاه شریان رابط خلفی و شریان کاروتید داخلی رخ دهند. فلج عصب ششم می‌تواند بیانگر وجود آنوریسم در سینوس کاورنو باشد، و اختلالاتی در میدان بینایی می‌توانند در اثر **آنوریسم شریان مغزی قدامی یا کاروتید فوق‌کلینوئید** در حال گسترش ایجاد شوند. درد ناحیهٔ پس‌سری و بخش خلفی گردن می‌تواند از آنوریسم شریان مخچه‌ای قدامی- تحتانی یا شریان مخچه‌ای خلفی- تحتانی حکایت داشته باشد **(فصل ٤٤٦)**. درد در داخل چشم یا پشت آن و یا در بخش تحتانی گیجگاه، می‌تواند در اثر آنوریسم MCA در حال گسترش ایجاد شود. سردرد آسمان‌غرنبه‌ای، از انواع میگرن است که علایم SAH را شبیه‌سازی می‌کند. قبل از آنکه نتیجه‌گیری کنیم بیمار دچار سردرد شدید ناگهانی، به میگرن آسمان‌غرنبه‌ای مبتلا است، باید بررسی کاملی از نظر وجود آنوریسم یا سایر بیماری‌های درون‌جمجمه‌ای انجام گیرد.

آنوریسم‌ها می‌توانند دچار پارگی‌های کوچک و نشت خون به‌داخل فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای شوند که اصطلاحاً *خونریزی‌های نگهبان* نامیده می‌شوند. سردرد ناگهانی و توجیه‌ناپذیر در هر نقطه‌ای باید شک به SAH را برانگیخته و مورد بررسی قرار گیرد، زیرا ممکن است از قریب‌الوقوع بودن یک خونریزی وسیع حکایت داشته باشد.

تظاهرات بالینی ابتدایی SAH را می‌توان با استفاده از طرح‌های طبقه‌بندی هانت- هِس یا فدراسیون جهانی انجمن‌های جراحی اعصاب، درجه‌بندی کرد **(جدول ۳-۳۳۰)**. در مورد آنوریسم‌های پاره شده، پیش‌آگهی فرجام مطلوب با افزایش درجه، کاهش می‌یابد. برای مثال، اگر آنوریسم بیمار درجهٔ ۱ هانت- هِس، تحت درمان قرار گیرد، مرگ وی غیر معمول خواهد بود، ولی میزان مرگ و میر برای بیماران درجهٔ ۴ و ۵ می‌تواند حتی به ۸۰ درصد نیز برسد.

اختلالات نورولوژیک تأخیری چهار علت اصلی برای اختلالات نورولوژیک تأخیری وجود دارد: پارگی مجدد، هیدروسفالی، اسپاسم عروقی، و هیپوناترمی.

۱. *پارگی مجدد.* میزان بروز پارگی مجدد آنوریسم درمان‌نشده در نخستین ماه پس از SAH، حدود ۳۰ درصد بوده، و حداکثر آن نیز در ۷ روز نخست است. پارگی مجدد با میزان مرگ و میر ۶۰ درصد و فرجام نامطلوب همراه است. درمان زودهنگام، این خطر را از بین می‌بَرد.

۲. *هیدروسفالی.* هیدروسفالی حاد می‌تواند سبب ایجاد بُهت و کوما شود؛ با قرار دادن درن بطنی خارجی، می‌توان از شدت آن کاست. در اغلب موارد، هیدروسفالی تحت‌حاد می‌تواند ظرف مدت چند روز یا چند هفته رخ داده و سبب خواب‌آلودگی پیشرونده یا بی‌ارادگی همراه با بی‌اختیاری می‌شود. هیدروسفالی را می‌توان با انجام سی‌تی‌اسکن، سی‌تی‌آنژیوگرام، سونوگرافی دوپلر تراجمجمه‌ای (TCD)، یا آنژیوگرافی متداول با اشعهٔ ایکس از اسپاسم عروق مغزی افتراق داد. هیدروسفالی می‌تواند خودبخود برطرف شده و یا به تخلیهٔ بطنی موقتی نیاز داشته باشد. هیدروسفالی مزمن ممکن است چند هفته تا چند ماه پس از SAH رخ داده و به‌صورت مشکلاتی در راه‌رفتن، بی‌اختیاری، یا مختل شدن اراده تظاهر کند. از نشانه‌های خفیف می‌توان به فقدان ابتکار در گفتگو یا ناتوانی در بازیابی استقلال عمل اشاره کرد.

۳. *اسپاسم عروقی.* باریک شدن شریان‌ها در قاعدهٔ مغز به‌دنبال SAH سبب ایجاد ایسکمی علامت‌دار و انفارکتوس در قریب به ۳۰ درصد از بیماران شده و علت اصلی بیمارمندی تأخیری و مرگ و میر به‌شمار می‌رود. نشانه‌های ایسکمی، ۴ تا ۱۴ روز پس از خونریزی و اغلب تا روز هفتم ظاهر می‌شوند. شدت و نحوهٔ توزیع اسپاسم عروقی، تعیین می‌کنند که آیا انفارکتوس رخ خواهد داد یا خیر.

جدول ۳-۳۳۰ مقیاس‌های درجه‌بندی خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای

درجه	مقیاس هانت- هس	مقیاس فدراسیون جهانی انجمن‌های جراحی اعصاب (WFNS)
۱	سردرد خفیف، وضعیت ذهنی طبیعی، بدون یافته‌های حرکتی یا عصب جمجمه‌ای	امتیاز GCS[a] معادل ۱۵، بدون اختلالات حرکتی
۲	سردرد شدید، وضعیت ذهنی طبیعی، ممکن است دچار اختلال عصب جمجمه‌ای باشد	امتیاز GCS[a] معادل ۱۳ تا ۱۴، بدون اختلالات حرکتی
۳	خواب‌آلود، سردرگم، ممکن است دچار اختلال حرکتی خفیف یا اختلال عصب جمجمه‌ای باشد	امتیاز GCS[a] معادل ۱۳ تا ۱۴، با اختلالات حرکتی
۴	بُهت، اختلال حرکتی متوسط تا شدید، ممکن است وضعیت‌گیری رفلکسی متناوب داشته باشد	امتیاز GCS[a] معادل ۷ تا ۱۲، با یا بدون اختلالات حرکتی
۵	کوما، شل یا وضعیت‌گیری رفلکسی	امتیاز GCS[a] معادل ۳ تا ۶ با یا بدون اختلالات حرکتی

[a] مقیاس کومای گلاسکو؛ جدول ۱- ۴۵۷e را ببینید.

۴. پژوهشگران معتقداند اسپاسم عروقی تأخیری، از اثرات مستقیم خون لخته شده و فرآورده‌های ناشی از تجزیهٔ آن بر روی شریان‌های داخل فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای ناشی می‌شود. به‌طور کلی، هرچه میزان خونی که شریان‌ها را احاطه می‌کند بیشتر باشد، احتمال اسپاسم عروقی علامت‌دار نیز بیشتر خواهد بود. اسپاسم شریان‌های اصلی، سبب ایجاد علایمی می‌شود که به قلمرو عروقی مربوطه قابل انتساب هستند (فصل ٤٤٦). تمامی این علایم کانونی می‌توانند به‌صورت ناگهانی تظاهر کرده، دارای نوسان بوده، و یا ظرف مدت چند روز ایجاد شوند. در اکثر موارد، اسپاسم کانونی متعاقب بروز اختلال در وضعیت ذهنی رخ می‌دهد.

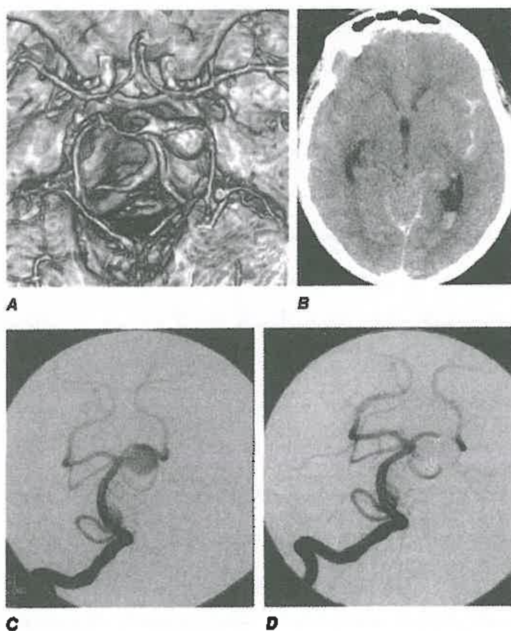
۵. اسپاسم عروقی را می‌توان به‌نحوی قابل اعتماد و با استفاده از آنژیوگرافی متداول با اشعهٔ ایکس، شناسایی کرد، ولی این اقدام تهاجمی، پُرهزینه بوده و با خطر ایجاد سکتهٔ مغزی و عوارض دیگر همراه است. سونوگرافی TCD، برپایهٔ این اصل استوار است که با باریک شدن قطر مجرای داخلی شریان، سرعت جریان خون در داخل آن افزایش خواهد یافت. با قرار دادن کاوشگر در امتداد MCA و بخش پروگزیمال شریان مغزی قدامی (ACA)، انتهای کاروتید، و شریان‌های مهره‌ای و قاعده‌ای به‌صورت روزانه یا یک روز در میان، اسپاسم عروقی را به‌سهولت می‌توان شناسایی کرد و درمان‌های لازم جهت پیشگیری از ایسکمی مغزی را آغاز کرد (ادامهٔ مطلب را ببینید). سی‌تی‌آنژیوگرافی روش دیگری است که می‌تواند اسپاسم عروقی را شناسایی کند.

۶. ادم شدید مغزی در بیماران دچار انفارکتوس ناشی از اسپاسم عروقی می‌تواند ICP را به‌قدر کافی افزایش دهد که سبب کاهش فشار خونرسانی مغزی شود. درمان می‌تواند شامل تجویز مانیتول، هیپرونتیلاسیون، و همی‌کرانیکتومی باشد؛ هیپوترمی متوسط نیز می‌تواند در این میان نقش داشته باشد.

۷. *هیپوناترمی*. هیپوناترمی ممکن است بسیار شدید بوده و می‌تواند به‌سرعت در ۲ هفتهٔ نخست پس از SAH ایجاد شود. SAH، هم با ناتریورز و هم با کاهش حجم مایعات بدن همراه است، لذا بیماران هم دچار هیپوناترمی و هم دچار هیپوولمی می‌شوند. هم پپتید ناتریورتیک دهلیزی و هم پپتید ناتریورتیک مغزی، در ایجاد این «سندرم هدر رفتن نمک مغزی» نقش دارند. معمولاً، هیپوناترمی در طول ۱ تا ۲ هفته برطرف شده، و در صورت وجود SAH، نباید با محدود کردن مصرف آب خالص درمان شود، زیرا این اقدام می‌تواند سبب افزایش خطر بروز سکتهٔ مغزی شود (ادامهٔ مطلب را ببینید).

بررسی آزمایشگاهی و تصویربرداری (شکل ۷-۳۳۰)

شاه‌علامت پارگی آنوریسم، وجود خون در مایع



شکل ۷-۳۳۰ خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای. ***A.*** تصویر سی‌تی‌آنژیوگرافی که آنوریسم شریان مخچه‌ای فوقانی سمت چپ را نشان می‌دهد. ***B.*** تصویر سی‌تی‌اسکن بدون تزریق مادهٔ حاجب در تراز بطن سوم که وجود خون تحت‌عنکبوتیه‌ای (به‌رنگ روشن) را در شیار سیلویین سمت چپ و در داخل بطن جانبی سمت چپ نشان می‌دهد. ***C.*** نمای قدامی- خلفی آنژیوگرام با اشعهٔ ایکس معمولی از شریان قاعده‌ای و مهره‌ای سمت راست که آنوریسم بزرگ را نشان می‌دهد. ***D.*** آنژیوگرام معمولی بعد از آمبولیزاسیون آنوریسم به‌روش coil، که در این روش، جسم آنوریسم با مارپیچ‌هایی از جنس پلاتین پُر می‌شود؛ این مارپیچ‌ها، از طریق یک میکروکاتتر وارد آنوریسم می‌شوند که خود، از شریان رانی وارد شده و به‌داخل گردن آنوریسم هدایت می‌شود.

مغزی- نخاعی است. در بیش از ۹۵ درصد موارد، خون کافی وجود دارد تا بتوان آن را در سی‌تی‌اسکن با کیفیت بالا و بدون تزریق مادهٔ حاجب که ظرف مدت ۷۲ ساعت گرفته شده باشد، مشاهده کرد. اگر با این اسکن نتوان تشخیص SAH را تأیید کرد یا هیچ‌گونه ضایعهٔ توده‌ای یا هیدروسفالی انسدادی یافت نشود، باید پونکسیون کمری انجام گیرد تا وجود خون در فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای تأیید شود. لیز گلبول‌های قرمز خون و متعاقباً تبدیل هموگلوبین به بیلی‌روبین، سبب زرد رنگ شدن مایع نخاعی ظرف مدت ۶ تا ۱۲ ساعت می‌شود. شدت این رنگ گزانتوکرومیک مایع نخاعی ظرف مدت ۴۸ ساعت به‌حداکثر خود رسیده و بسته به میزان خون موجود در فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای، به‌مدت ۱ تا ۴ هفته ادامه می‌یابد.

میزان خون موجود در فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای و محل آن در سی‌تی‌اسکن بدون تزریق مادهٔ حاجب، می‌توانند به تعیین محل آنوریسم زمینه‌ای، شناسایی علت هر گونه اختلال نورولوژیک، و پیش‌بینی اسپاسم عروقی تأخیری کمک کنند. در مواردی که در سی‌تی‌اسکن‌های ابتدایی، لخته‌های تحت‌عنکبوتیه‌ای بزرگ‌تر از ۳ در ۵ میلی‌متر در انبارک‌های قاعده‌ای یا لایه‌هایی از خون با ضخامت بیش از ۱ میلی‌متر در شیارهای مغزی دیده می‌شوند، میزان بالایی از اسپاسم عروقی علامت‌دار در MCA و ACA مشاهده شده‌اند. قابلیت اعتماد سی‌تی‌اسکن در شریان‌های مهره‌ای، قاعده‌ای، یا مغزی خلفی، کمتر از قابلیت اعتماد آن در دو شریان فوق‌الذکر است.

پونکسیون کمری پیش از انجام تصویربرداری تنها هنگامی توصیه می‌شود که سی‌تی‌اسکن در زمان شک به SAH در دسترس نباشد. در هنگام شک به تشخیص خونریزی از آنوریسم کیسه‌ای پاره شده، معمولاً آنژیوگرافی با اشعهٔ ایکس معمولی از چهار رگ (هر دو کاروتید و هر دو شریان مهره‌ای) انجام می‌شود تا محل و جزئیات دقیق آناتومیک آنوریسم مربوطه تعیین شده و مشخص شود که آیا آنوریسم‌های پاره نشدهٔ دیگری نیز وجود دارند یا خیر (**شکل ۷C-۳۳۰**). در برخی مراکز، آنوریسم پاره شده را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های درون‌عروقی در زمان انجام آنژیوگرافی ابتدایی درمان کرد تا به‌عنوان روشی عمل کند که هم درمان می‌کند و هم تعداد اقدامات تهاجمی را به‌حداقل می‌رساند. سی‌تی‌آنژیوگرافی روش دیگری است برای تعیین محل آنوریسم و می‌تواند برای طراحی درمان قطعی، کافی باشد.

پایش دقیق (روزی یک یا دو بار) الکترولیت‌ها مهم است، زیرا هیپوناترمی می‌تواند به‌نحو خطرناکی در ۲ هفتهٔ نخست SAH رخ دهد (به مطالب قبلی رجوع کنید).

در الکتروکاردیوگرام (ECG) اغلب تغییراتی در قطعهٔ ST و موج T دیده می‌شود که به تغییراتی شباهت دارند که با ایسکمی قلبی همراه هستند. کمپلکس QRS طولانی، افزایش فاصلهٔ QT، و موج‌های T یا متقارن کاملاً وارونه یا «قله‌ای» بارز معمولاً ثانویه به خونریزی درون‌جمجمه‌ای رخ می‌دهند.

شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند ضایعات ساختمانی میوکارد ناشی از کاتکول‌آمین‌های موجود در گردش خون و تخلیهٔ بیش از حد نورون‌های سمپاتیک ممکن است پس از SAH رخ داده و سبب ایجاد این تغییرات ECG و کاردیومیوپاتی برگشت‌پذیر با شدت کافی برای ایجاد شوک یا نارسایی قلبی احتقانی شوند. در اکوکاردیوگرافی، الگویی از اختلالات موضعی در حرکت دیواره دیده می‌شود که نه از الگوی توزیع شریان‌های کرونری اصلی، بلکه از الگوی توزیع اعصاب سمپاتیک پیروی می‌کند و در این میان، نوک دیوارهٔ بطنی تا حدی در امان می‌ماند. به‌نظر می‌رسد که خودِ اعصاب سمپاتیک، به‌دلیل توکسیسیتهٔ مستقیم ناشی از آزادسازی بیش از حد کاتکول‌آمین‌ها است که آسیب می‌بینند. افزایش بدون علامت سطح تروپونین شایع است. دیس‌ریتمی‌های بطنی جدی که در داخل بیمارستان رخ دهند، غیر معمول هستند.

درمان خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای

ترمیم زودهنگام آنوریسم، از پارگی مجدد پیشگیری کرده و امکان استفادهٔ بی‌خطر از شیوه‌های بهبود جریان خون (مانند هیپرتانسیون القا شده) در صورت ایجاد اسپاسم عروقی علامت‌دار را فراهم می‌آورد. آنوریسم می‌تواند توسط جراح اعصاب «بریده شود» یا توسط جراح عروق، «مارپیچ‌گذاری شود». در ترمیم جراحی، یک گیرهٔ فلزی بر روی گردن آنوریسم گذاشته شده و بدین ترتیب خطر خونریزی مجدد بلافاصله از بین می‌رود. این رویکرد مستلزم کرانیوتومی و کنار زدن مغز است که با عوارض نورولوژیک همراه است. شیوه‌های درون‌عروقی شامل قرار دادن مارپیچ‌هایی از جنس پلاتین یا سایر مواد آمبولی‌دهنده در داخل آنوریسم و توسط کاتتری هستند که از طریق شریان رانی وارد می‌شود. آنوریسم را محکم می‌بندند تا میزان تشکیل ترومبوز در آن افزایش یابد و با گذشت زمان، از گردش خون جدا شود (شکل ۷D-۳۳۰). در این راستا، دو کارآزمایی تصادفی آینده‌نگر برای مقایسهٔ جراحی با درمان درون‌عروقی برای آنوریسم‌های پاره شده انجام گرفته است: نخستین کارآزمایی، همانا کارآزمایی بین‌المللی آنوریسم تحت‌عنکبوتیه‌ای (ISAT) بود که پیش از موعد خاتمه داده شد، زیرا ۲۴ درصد از بیماران تحت درمان درون‌عروقی، ظرف مدت ۱ سال پس از آغاز درمان فوت کرده و یا به‌حالت وابسته درآمدند که این رقم در گروه جراحی، ۳۱ درصد بود و کاهش نسبی و معنی‌دار ۲۳ درصد را نشان می‌داد. پس از ۵ سال، خطر مرگ در گروه ماپیچ‌گذاری شده، کمتر بود، هرچند که نسبت افراد زنده‌مانده‌ای که مستقل بودند، در هر دو گروه یکسان بود. خطر خونریزی مجدد، پایین بوده، ولی در گروه مارپیچ‌گذاری‌شده شایع‌تر بوده است. این نتایج که از مارپیچ‌گذاری در سال اول حمایت می‌کنند، در کارآزمایی دوم نیز به‌تأیید رسیدند، هرچند که تفاوت‌های مشاهده شده در پیامدهای عملکردی پس از گذشت ۳ سال، دیگر معنی‌دار نبودند. از آنجایی‌که شکل ظاهری برخی آنوریسم‌ها، به‌صورتی است که به درمان درون‌عروقی پاسخ نمی‌دهند، جراحی به‌عنوان یک گزینهٔ مهم درمانی همچنان پابرجا باقی می‌ماند. در مراکزی که از ترکیب هر دو روش درون‌عروقی و جراحی اعصاب استفاده می‌شود، بهترین نتایج برای بیماران حاصل می‌آید، و داده‌های قابل اعتمادی وجود دارند که نشان می‌دهند مراکز تخصصی درمان آنوریسم می‌توانند میزان‌های مرگ و میر را بهبود بخشند.

درمان طبی SAH بر محافظت از راه هوایی، کنترل فشار خون قبل و بعد از درمان آنوریسم، پیشگیری از خونریزی مجدد قبل از درمان، درمان اسپاسم عروقی، درمان هیدروسفالی، درمان هیپوناترمی، محدود کردن آسیب‌های ثانویهٔ مغزی، و پیشگیری از آمبولی ریوی (PE) متمرکز است.

هیپرتانسیون درون‌جمجمه‌ای پس از پارگی آنوریسم، به‌صورت ثانویه به خون تحت‌عنکبوتیه‌ای، هماتوم پارانشیمی، هیدروسفالی حاد، یا از بین رفتن خود- تنظیمی عروقی رخ می‌دهد. بیماران دچار بُهت، باید تحت ونتریکولوستومی فوری قرار گیرند تا ICP در آنان اندازه‌گیری شده و درمان ICP بالا به‌منظور پیشگیری از ایسکمی مغزی در آنان انجام گیرد. در صورت نیاز، می‌توان از درمان‌های طبی طراحی شده برای مقابله با افزایش ICP (مانند رخوت‌زایی و درمان

اسموتیک) نیز استفاده کرد. ICP بالای مقاوم به درمان، از نشانه‌های پیش‌آگهی نامطلوب است.

پیش از درمان قطعی آنوریسم پاره شده، باید مراقبت کافی به‌عمل آید تا فشار خونرسانی مغزی کافی حفظ شده و در عین حال از افزایش بیش از حد فشار شریانی پیشگیری به‌عمل آید. اگر بیمار هشیار باشد، منطق حکم می‌کند که فشار خون سیستولیک با استفاده از نیکاردیپین، لبه‌تالول، یا اسمولول تا حد کمتر از ۱۶۰ میلی‌متر جیوه کاهش یابد. اگر سطح هشیاری بیمار کاهش یافته باشد، ICP را باید اندازه‌گیری کرد و رقم هدف برای فشار خونرسانی مغزی بین ۶۰ تا ۷۰ میلی‌متر جیوه قرار داده شود. اگر سردرد یا درد گردن شدید باشد، رخوت‌زایی خفیف و داروهای ضد درد تجویز می‌شود. در صورت امکان باید از رخوت‌زایی بیش از حد پرهیز شود، زیرا ممکن است توانایی تشخیص تغییرات ایجاد شده در وضعیت نورولوژیک را از بین ببرد. برای پرهیز از کاهش حجم خون که می‌تواند زمینه را برای ایجاد ایسکمی مغزی مساعد سازد، هیدراسیون کافی الزامی است.

در آغاز پارگی آنوریسم، بروز تشنج شایع نیست. لرزش‌ها، حرکات ناگهانی، و وضعیت‌گیری اکستانسور که اغلب با از دست رفتن هشیاری ناشی از SAH همراه هستند، احتمالاً با افزایش سریع و شدید ICP مرتبط هستند، و نه با تشنج. مع‌هذا، داروهای ضد تشنج گاهی به‌صورت درمان پیشگیرانه تجویز می‌شوند، زیرا به‌لحاظ نظری، تشنج می‌تواند سبب خونریزی مجدد شود.

گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند به کاهش سردرد و درد گردن ناشی از تأثیر تحریک‌کنندگی خون تحت‌عنکبوتیه‌ای کمک کنند. البته هیچ‌گونه شواهد محکمی وجود ندارد که نشان دهد این داروها سبب کاهش ادم مغزی شده، خاصیت محافظت‌کنندگی از اعصاب دارند، یا سبب کاهش آسیب عروقی می‌شوند، و لذا مصرف آنها به‌صورت روتین توصیه نمی‌شود.

ترکیبات ضد فیبرینولیز به‌صورت روتین تجویز نشده ولی می‌توان تجویز آنها را در بیمارانی مد نظر داشت که نمی‌توان درمان آنوریسم را در آنان بلافاصله از سر گرفت. این ترکیبات با کاهش میزان بروز پارگی مجدد آنوریسم همراه بوده، ولی ممکن است خطر انفارکتوس مغزی تأخیری و ترومبوز ورید عمقی (DVT) را نیز افزایش دهند. نتایج چند مطالعهٔ اخیر، حکایت از آن دارند که کوتاه‌تر کردن طول مدت مصرف (تا هنگامی که آنوریسم به‌حالت بی‌خطر درآید یا تا ۳ روز نخست) می‌تواند احتمال پارگی مجدد را کاهش داده و بی‌خطرتر از خطری باشد که در مطالعات قبلی با طول مدت درمان بیشتر مشاهده شده است.

اسپاسم عروقی، همچنان سردستهٔ علل بیمارمندی و مرگ و میر پس از SAH آنوریسمی است. درمان با نیمودیپین که نوعی آنتاگونیست کانال کلسیم است (با دوز ۶۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۴ ساعت) سبب بهبود نتایج می‌شود که احتمالاً به‌دلیل پیشگیری از آسیب ایسکمیک است و نه کاهش خطر اسپاسم عروقی. نیمودیپین می‌تواند سبب هیپوتانسیون چشمگیری در برخی بیماران شده، که خود می‌تواند ایسکمی مغزی را در بیماران دچار اسپاسم عروقی تشدید کند. اسپاسم عروق مغزی علامت‌دار را می‌توان با افزایش فشار خونرسانی مغزی از طریق افزایش فشار میانگین شریانی به‌دنبال افزایش حجم پلاسما و تجویز هوشمندانهٔ ترکیبات وریدی منقبض‌کنندهٔ عروقی (معمولاً فنیل‌افرین یا نوراپی‌نفرین) نیز درمان کرد. افزایش فشار خونرسانی با بهبود بالینی در بسیاری از بیماران همراه بوده است، ولی فشار شریانی بالا می‌تواند سبب خونریزی مجدد در آنوریسم‌های محافظت‌نشده گردد. درمان با هیپرولمی و هیپرتانسیون القا شده معمولاً مستلزم پایش فشارهای وریدی مرکزی و شریانی است؛ بهتر آن است که داروهای منقبض‌کنندهٔ عروق نیز از طریق رگ وریدی مرکزی تزریق شوند. افزایش حجم خون، به پیشگیری از هیپوتانسیون کمک کرده و سبب تقویت برون‌ده قلبی می‌شود.

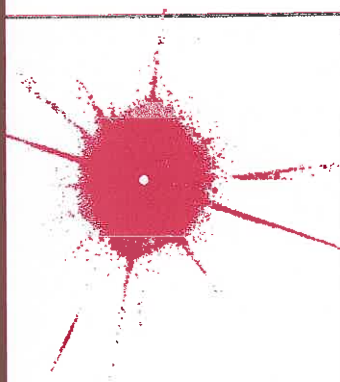
در صورت تداوم اسپاسم عروقی علامت‌دار به‌رغم درمان‌های طبی بهینه، باید تجویز داروهای وریدی متسع‌کنندهٔ عروقی و آنژیوپلاستی ترامجرایی از طریق پوست را مد نظر قرار داد. به‌نظر می‌رسد که اتساع عروقی از طریق آنژیوپلاستی مستقیم، اقدامی دایمی بوده و امکان کاهش و قطع تدریجی زودتر درمان

هیپرتانسیون را فراهم آورد. متسع‌کننده‌های عروقی فارماکولوژیک (وراپامیل و نیکاردیپین) بیش از ۲۴ ساعت دوام نداشته و لذا ممکن است استفاده از درمان‌های متعددی تا هنگام بازجذب خون تحت‌عنکبوتیه‌ای ضرورت یابد. اگرچه پاپاوِرین درون‌شریانی یک متسع‌کنندهٔ عروقی اثربخش است، ولی شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پاپاورین ممکن است نوروتوکسیک باشد، و لذا معمولاً باید از تجویز آن پرهیز شود.

هیدروسفالی حاد می‌تواند سبب ایجاد بُهت یا کوما شود؛ و ممکن است به‌طور خودبخود برطرف شده و یا نیازمند تخلیهٔ بطنی موقت باشد. هنگامی که هیدروسفالی مزمن ایجاد می‌شود، درمان انتخابی عبارت است از گذاشتن شنت بطنی.

در آن دسته از بیماران مبتلا به SAH که در معرض خطر اسپاسم عروقی قرار دارند، محدود کردن آب خالص ممنوع است، زیرا ممکن است هیپوولمی و هیپوتانسیون رخ داده و سبب ایجاد ایسکمی مغزی شوند. بسیاری از بیماران با وجود دریافت مایعات تزریقی حاوی نرمال سالین نیز همچنان دچار کاهش سدیم سرم می‌شوند. در بسیاری از موارد، نمک خوراکی مکمل به‌همراه نرمال سالین می‌توانند به کاهش هیپوناترمی منجر شود، ولی اغلب بیماران به تجویز سالین هیپرتونیک وریدی نیز نیاز پیدا می‌کنند. باید دقت شود که سدیم سرم در بیماران دچار هیپوناترمی چند روزه، بیش از حد سریع اصلاح نشود، زیرا ممکن است میلینولیز مرکزی پل مغزی رخ دهد.

برای تمامی بیماران باید جوراب‌های فشاری پنوماتیک تعبیه شود تا از ایجاد آمبولی ریوی پیشگیری به‌عمل آید. هپارین قطعه‌قطعه نشده که به‌صورت زیرجلدی و برای پیشگیری از DVT تجویز می‌شود را می‌توان بلافاصله پس از درمان درون‌عروقی و ظرف مدت چند روز پس از کرانیوتومی به‌همراه بُریدن به‌روش جراحی آغاز کرد، که روش کمکی مناسبی در کنار جوراب‌های فشاری پنوماتیک قلمداد می‌شود. درمان آمبولی ریوی به این دو نکته بستگی دارد که آیا آنوریسم، تحت درمان قرار گرفته است یا خیر، و آیا بیمار تحت کرانیوتومی قرار گرفته است یا خیر. آنتی‌کواگولاسیون سیستمیک با استفاده از هپارین در بیماران دچار آنوریسم‌های پاره شده و درمان‌نشده، ممنوع بوده، و متعاقب کرانیوتومی نیز تا چند روز منع نسبی دارد، و می‌تواند تشکیل ترومبوز در آنوریسم مارپیچ‌گذاری شده را نیز به‌تأخیر اندازد. در صورت ایجاد DVT یا PE در چند روز نخست پس از کرانیوتومی، می‌توان استفاده از صافی ورید اجوف تحتانی را مد نظر قرار داد تا از ادامهٔ ایجاد آمبولی ریوی پیشگیری شود، درحالی‌که به‌دنبال درمان درون‌عروقی موفقیت‌آمیز، بهتر است آنتی‌کواگولاسیون سیستمیک با استفاده از هپارین انجام گیرد.



بخش چهارم

تشخیص اختلالات نورولوژیک

۴۳۷ برخورد با بیمار دچار بیماری نورولوژیک

Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

بیماری‌های نورولوژیک، بیماری‌هایی شایع و پرهزینه هستند. طبق برآوردهای سازمان بهداشت جهانی، اختلالات نورولوژیک بیش از ۱ میلیارد نفر در سرتاسر جهان را مبتلا ساخته‌اند، ۱۲ درصد بار کل بیماری‌ها را تشکیل می‌دهند، و سبب ایجاد ۱۴ درصد از مرگ و میرها در سرتاسر جهان می‌شوند **(جدول ۱-۴۳۷)**. با افزایش سن جمعیت مردم جهان، تنها انتظار می‌رود که این ارقام افزایش یابند (و نه کاهش- مترجم). اکثر بیماران دچار علایم نورولوژیک، به‌جای مراجعه به متخصصان نورولوژی (داخلی- اعصاب) به متخصصان داخلی و پزشکان عمومی مراجعه می‌کنند. از آنجایی‌که امروزه درمان‌هایی برای بسیاری از اختلالات نورولوژیک وجود دارد، در پیش گرفتن رویکردی مبتنی بر مهارت جهت تشخیص این اختلالات، امری ضروری است. خطاهایی که در این زمینه بروز می‌کنند، عمدتاً از تکیهٔ بیش از حد بر تست‌های آزمایشگاهی و اقدامات تصویربرداری پُرهزینه از دستگاه عصبی ناشی می‌شوند، یعنی همان تست‌ها و اقداماتی که در عین مفید بودن، جایگزین شرح حال و معاینهٔ کامل نمی‌شوند. برخورد صحیح با بیمار دچار بیماری نورولوژیک، از خودِ بیمار مربوطه آغاز شده و بر مشکلات بالینی وی (در وهلهٔ نخست از دیدگاه آناتومیک و در وهلهٔ دوم، از دیدگاه پاتوفیزیولوژیک) متمرکز است؛ تنها در این هنگام است که باید تشخیص خاصی مطرح شود. پزشک در صورت استفاده از چنین روشی، تضمین می‌کند که اولاً استفادهٔ خردمندانه‌ای از تکنولوژی به‌عمل می‌آید، ثانیاً تشخیص صحیح به شیوه‌ای کارآمد مطرح می‌گردد، و ثالثاً درمان، به‌موقع آغاز می‌شود.

جدول ۱-۴۳۷ سال‌های عمر تطبیق‌شده با کم‌توانی (DALYها) در سطح جهان، و تعداد موارد مرگ سالانه به‌دلیل برخی اختلالات خاص نورولوژیک در سال ۲۰۱۰

اختلال	DALYها	موارد مرگ
کمردرد و گردن‌درد	۱۱۶۷۰۴۰۰۰	—
بیماری‌های عروقی مغز	۱۰۲۲۳۲۰۰۰	۵۸۷۴۰۰۰
مننژیت و انسفالیت	۲۶۵۴۰۰۰۰	۵۴۱۰۰۰
میگرن	۲۲۳۶۲۰۰۰	—
صرع	۱۷۴۲۹۰۰۰	۱۷۷۰۰۰
دمانس (زوال ذهن)	۱۱۳۴۹۰۰۰	۴۸۵۰۰۰
بیماری پارکینسون	۱۹۱۸۰۰۰	۱۱۱۰۰۰
درصد از کل DALYها یا مرگ‌های ناشی از تمامی علل که منشأ نورولوژیک دارند	٪۱۲/۰	٪۱۳/۶
درصد تغییر DALYهای اختلالات نورولوژیک بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰	٪۵۱/۶	٪۱۱۴/۳

روش نورولوژیک

مشخص ساختن ماهیت آناتومی

اولویت نخست، عبارت است از مشخص ساختن منطقه‌ای از دستگاه عصبی که می‌تواند علت بروز علایم باشد. آیا اختلال مربوطه را می‌توان به یک نقطهٔ خاص نسبت داد یا آنکه اختلالی چند- کانونی است، یا اینکه فرآیندی منتشر در جریان است؟ آیا علایم بیمار صرفاً به دستگاه عصبی محدود هستند یا آنکه در بافتار نوعی بیماری سیستمیک ایجاد شده‌اند؟ آیا مشکل بیمار، از دستگاه عصبی مرکزی نشأت گرفته است یا از دستگاه عصبی محیطی یا از هر دو؟ اگر از دستگاه عصبی مرکزی نشأت گرفته است، آیا خاستگاه آن قشر مغز است یا عقده‌های قاعده‌ای یا ساقهٔ مغزی یا مخچه یا نخاع؟ آیا منتزهای حساس به درد نیز درگیر هستند؟ اگر مشکل بیمار از دستگاه عصبی محیطی نشأت گرفته است، آیا می‌توان اختلال

مربوطه را به اعصاب محیطی نسبت داد و اگر چنین است، آیا درگیری اصلی در اعصاب حرکتی است یا اعصاب حسی؟ یا آنکه وجود ضایعه‌ای در پیوستگاه عصبی- عضلانی یا عضلات محتمل‌تر است؟

نخستین راهنما برای تعیین منطقهٔ آناتومیک درگیری، خود را در شرح حال نشان داده و آنگاه است که معاینه به‌سمت تأیید یا رد این برداشت ذهنی و نیز تبیین مواردی سوق می‌یابد که مورد تردید هستند. در اغلب موارد، معاینهٔ دقیق‌تر منطقهٔ خاصی از دستگاه عصبی مرکزی یا دستگاه عصبی محیطی ضرورت می‌یابد. برای مثال، معاینهٔ فردی که با شرح حال ضعف و پارستزی صعودی مراجعه می‌کند، باید به این سمت سوق یابد که آیا محل ضایعه، در نخاع است یا در اعصاب محیطی؛ ضمن آنکه سایر موارد را نیز نباید از نظر دور داشت. کمردرد کانونی، وجود تراز حسی در نخاع، و بی‌اختیاری، نشان می‌دهند که ضایعهٔ مورد نظر از نخاع نشأت می‌گیرد، درحالی‌که اختلال حسی با الگوی دستکش- جورابی، بیانگر وجود بیماری اعصاب محیطی است؛ فقدان رفلکس معمولاً بر نوروپاتی محیطی دلالت داشته، ولی ممکن است در شوک نخاعی (در اختلالات حاد نخاع) نیز وجود داشته باشد.

تصمیم‌گیری دربارهٔ اینکه «محل ضایعه کجاست»، سبب خواهد شد که علل احتمالی به تعدادی مشخص و قابل بررسی محدود شود. به‌علاوه، این راهبُرد پزشک را از ارتکاب خطاهای جدی در امان نگه‌می‌دارد. علایمی مانند سرگیجه، دوبینی، و نیستاگموس نباید «اسکلروز متعدد» را به‌عنوان پاسخ (یا همان علت) در ذهن ایجاد کند، بلکه باید «ساقهٔ مغزی» یا «پل مغزی» (یا همان محل ضایعه) را مطرح سازد؛ در این صورت است که تشخیص ناهنجاری شریانی- وریدی ساقهٔ مغزی به دلیل درنظرگرفته نشدن، نادیده انگاشته نخواهد شد. به همین ترتیب، ترکیب نوریت اُپتیک و پاراپارزی آتاکسیک اسپاستیک بیانگر بیماری نخاع و عصب بینایی است؛ اسکلروز متعدد (MS)، سیفیلیس دستگاه عصبی مرکزی، و کمبود ویتامین B_{12}، اختلالاتی درمان‌پذیر هستند که می‌توانند سبب ایجاد این سندرم شوند. هنگامی‌که پاسخ پرسش «محل ضایعه کجاست» داده شد، آنگاه می‌توان به پرسش «چه ضایعه‌ای وجود دارد» پرداخت.

شناسایی ماهیت پاتوفیزیولوژی

نشانه‌های راهنما برای پی بردن به ماهیت پاتوفیزیولوژیک فرآیند بیماری نیز ممکن است در شرح حال بیمار وجود داشته باشند. اختلالات اولیهٔ نورونی (مادهٔ خاکستری) می‌توانند به‌صورت اختلالات شناختی زودهنگام، اختلالات حرکتی، یا تشنج تظاهر کنند، درحالی‌که درگیری مادهٔ سفید عمدتاً سبب ایجاد اختلالات «مسیرهای طولانی» در مسیرهای حرکتی، حسی، بینایی، و مخچه‌ای می‌شود. علایم پیشرونده و متقارن اغلب دارای خاستگاه متابولیک یا اضمحلالی هستند؛ در چنین مواردی، معمولاً حاشیهٔ دقیقی را برای ضایعات تعیین کرد. بنابراین، بعید است علت بیماری در فرد مبتلا به پاراپارزی و تراز حسی مشخص در نخاع، کمبود ویتامین B_{12} باشد. علامت لِرمیت (احساس شوک الکتریکی ناشی از خم کردن گردن) در اثر تولید تکانه‌های نابجا در مسیرهای مادهٔ سفید ایجاد شده و به‌دنبال میلین‌زدایی در نخاع گردنی پدید می‌آید؛ از علل پرشمار احتمالی این علامت، می‌توان به اسکلروز متعدد در یک فرد جوان و یا اسپوندیلولیز گردن در یک فرد مسن‌تر اشاره کرد. علایمی که پس از مواجهه با گرما یا ورزش، تشدید می‌شوند، می‌توانند بیانگر مسدود شدن هدایت در آکسون‌های میلین‌زدایی شده باشند، مانند آنچه در اسکلروز متعدد رخ می‌دهد. بیمار دچار دوره‌های راجعه‌ای از دوبینی و دیس‌آرتری همراه با ورزش یا خستگی، ممکن است به اختلالی در انتقال عصبی- عضلانی مانند میاستنی گراو مبتلا باشد. اسکوتوم بینایی با پیشرفت آهسته همراه با لبه‌های درخشنده که *fortification spectra* نامیده می‌شود، بیانگر اختلال گسترش‌یابنده‌ای است که از قشر مغز نشأت گرفته و معمولاً در میگرن دیده می‌شود.

شرح حال نورولوژیک

توجه به توصیف علایمی که از سوی بیمار تجربه شده و از سوی اعضای خانواده و دیگران مشاهده می‌شوند، در اغلب موارد تعیین محل دقیق و مشخص ساختن علت احتمالی شکایات مربوطه را حتی قبل از انجام معاینهٔ نورولوژیک، امکان‌پذیر می‌سازد. به‌علاوه، شرح حال کمک می‌کند تا معاینهٔ نورولوژیک متعاقب شرح حال نیز حالت متمرکزتری پیدا نماید. تمامی شکایات بیمار باید تا حد امکان ردیابی شوند تا محل ضایعه، پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای احتمالی، و علل بالقوهٔ آنها مشخص گردند. برای مثال، بیماری از ضعف اندام فوقانی سمت راست شکایت دارد. چه ویژگی‌هایی با این ضعف همراه هستند؟ آیا بیمار با مشکلاتی در امر شانه کردن موها یا برداشتن اجسام

واقع در بالای سر خود مواجه است (پروگزیمال) یا آنکه در هنگام بستن دکمه‌ها یا باز کردن درب بطری که به‌صورت پیچ باز و بسته می‌شود با مشکل مواجه است (دیستال)؟ بیمار مبتلا به همی‌پارزی سمت راست بدون اختلال زبان، احتمالاً دچار ضایعه‌ای (در کپسول داخلی، ساقهٔ مغزی، یا نخاع) متفاوت از ضایعهٔ بیماری است که به همی‌پارزی سمت راست و آفازی مبتلا است (نیمکرهٔ سمت چپ). از سایر ویژگی‌های مهم شرح حال می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. *سیر زمانی بیماری.* تعیین زمان دقیق ظهور علایمی که بیمار تجربه کرده است و سرعت پیشرفت آنها مهم است. آغاز سریع شکایت نورولوژیک، که ظرف مدت چند ثانیه یا چند دقیقه صورت گرفته باشد، معمولاً بیانگر نوعی رویداد عروقی، تشنج، یا میگرن است. آغاز علایم حسی در یک اندام که ظرف مدت چند ثانیه به نواحی مجاور از همان اندام و سپس به سایر نواحی بدن گسترش می‌یابند، بیانگر تشنج است. آغاز تدریجی‌تر و علایمی که نمی‌توان محل دقیق آنها را تعیین کرد، به احتمال حملهٔ ایسکمیک گذرا (TIA) اشاره دارند. آغاز همراه مکث که در آن، علایم ظاهر شده، به‌حالت پایدار درآمده، و سپس ظرف مدت چند ساعت یا چند روز پیشرفت می‌کنند نیز بیانگر بیماری عروقی مغز است؛ اگر شرح حالی از پسرفت یا بهبود گذرا نیز وجود داشته باشد، نشان می‌دهد که فرآیند مربوطه به‌احتمال بیشتر ناشی از ایسکمی است تا خونریزی. ایجاد علایم به‌صورت تدریجی ظرف مدت چند ساعت یا چند روز بیانگر وجود نوعی فرآیند توکسیک، متابولیک، عفونی، یا التهابی است. علایم پیشروندهٔ همراه با تظاهرات سیستمیک یعنی تب، سفتی گردن، و تغییر سطح هشیاری بر نوعی فرآیند عفونی دلالت دارند. علایمی که عود کرده و فروکش می‌کنند و سطوح مختلفی از دستگاه عصبی را درگیر می‌سازند، بیانگر MS یا فرآیندهای التهابی دیگر هستند. علایمی که به‌آهستگی پیشرفت کرده ولی فروکش نمی‌کنند، وجه مشخصهٔ اختلالات اضمحلال عصبی، عفونت‌های مزمن، مسمومیت‌های تدریجی، و نئوپلاسم هستند.

۲. *توصیف بیماران از شکایت مربوطه.* واژه‌هایی یکسان، اغلب معانی متفاوتی برای بیماران متفاوت دارند. «گیجی» ممکن است بیانگر سنکوپ قریب‌الوقوع، حس عدم تعادل، یا سرگیجه‌ای با دوران واقعی باشد. «کرخی» می‌تواند به‌معنای از بین رفتن کامل حس، نوعی حس مثبت مانند گزگز، یا حتی ضعف باشد. «تاری دید» می‌تواند برای توصیف از بین رفتن بینایی یک‌طرفه (مثلاً در نابینایی تک‌چشمی گذرا)، یا دوبینی به‌کار رود. تفسیر معنی واقعی واژه‌های مورد استفادهٔ بیماران برای توصیف علایم، مشخصاً هنگامی پیچیده‌تر می‌شود که تفاوت‌هایی در فرهنگ و زبان مادری وجود داشته باشند.

۳. *تأیید شرح حال از سوی دیگران.* تهیهٔ اطلاعات بیشتر از اعضای خانواده، دوستان، یا سایر ناظران برای تأیید یا بسط توصیف ارائه شده از سوی بیمار، تقریباً همواره مفید است. اختلال حافظه، آفازی، از بین رفتن بینش، مسمومیت، و سایر عوامل ممکن است توانایی بیمار برای برقراری ارتباط طبیعی با فرد معاینه‌کننده را مختل ساخته و یا مانع از افشای عواملی شوند که در ایجاد بیماری نقش داشته‌اند. وجود دوره‌های ازدست‌رفتن هشیاری مستلزم آن هستند که جزئیات مربوطه از افراد ناظر جستجو شوند تا دقیقاً مشخص شود که در حین آن رویداد، چه رخ داده است.

۴. *شرح حال خانوادگی.* بسیاری از اختلالات نورولوژیک، دارای مؤلفهٔ ژنتیک زمینه‌ای هستند. وجود نوعی اختلال مندلی مانند بیماری هانتینگتون یا نوروپاتی شارکو- ماری- توث، چنانچه داده‌های خانوادگی در دسترس باشند، اغلب روشن خواهد بود. مطرح کردن پرسش‌های دقیق‌تر دربارهٔ شرح حال خانوادگی، در اختلالات پلی‌ژنیک مانند MS، میگرن، و انواع پرشماری از صرع، در اغلب موارد ضروری است. تهیهٔ شرح حال خانوادگی دربارهٔ تمامی بیماری‌های غیر از اختلالات نورولوژیک و روان‌پزشکی نیز مهم است. استعداد خانوادگی به ابتلای به هیپرتانسیون یا بیماری قلبی، در بیماری که با سکتهٔ مغزی مراجعه می‌کند، حایز اهمیت است. بیماری‌های نورولوژیک ارثی پرشماری وجود دارند که با تظاهرات چند- دستگاهی همراه بوده و می‌توانند نشانه‌های راهنما برای تشخیص صحیح را فراهم آورند (مانند نوروفیبروماتوز، بیماری ویلسون، اختلالات میتوکندریایی).

۵. *بیماری‌های طبی.* بسیاری از بیماری‌های نورولوژیک، در بافتار اختلالات سیستمیک رخ می‌دهند. دیابت قندی، هیپرتانسیون، و اختلالات چربی‌های خون، فرد را نسبت به

بیماری عروقی مغز مستعد می‌سازند. ضایعهٔ توده‌ای منفرد در مغز می‌تواند آبسه (در بیمار دچار بیماری دریچه‌ای قلب)، خونریزی اولیه (در بیمار مبتلا به اختلال انعقادی)، لنفوم یا توکسوپلاسموز (در بیمار مبتلا به ایدز)، یا متاستاز (در بیمار مبتلا به سرطان زمینه‌ای) باشد. بیماران دچار بدخیمی ممکن است با نوعی سندرم پارانئوپلاستیک نورولوژیک (فصل ۱۲۲) یا عوارض ناشی از شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی نیز مراجعه کنند. سندرم مارفان و اختلالات کلاژن مشابه، فرد را به جداشدگی شریان‌های جمجمه‌ای و خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای آنوریسمی مستعد می‌سازند؛ خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای آنوریسمی ممکن است در بیماری کلیهٔ پلی‌کیستیک نیز رخ دهد. اختلالات نورولوژیک گوناگونی در اختلالات عملکرد تیروئید یا سایر اختلالات غدد درون‌ریز رخ می‌دهند. در بیماران دچار نوروپاتی محیطی، جستجو برای یافتن بیماری‌های سیستمیک بسیار مهم است. اکثر بیماران دچار کوما که در بیمارستان بستری‌اند، دارای علت متابولیک، توکسیک، یا عفونی هستند.

۶. *مصرف و سوءمصرف دارو و مواجهه با توکسین.* پرس‌وجو دربارهٔ شرح حال مصرف دارو (خواه نسخه‌شدنی و خواه غیر قانونی) الزامی است. داروهای رخوت‌زا، ضد افسردگی، و سایر داروهای روان‌گردان اغلب با حالات سردرگمی حاد همراه هستند (به‌ویژه در سالمندان). آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی ممکن است علایم ضعف را در بیماران دچار اختلالات انتقال عصبی- عضلانی (مانند میاستنی گراو) تشدید کرده، و می‌توانند سبب گیجی ثانویه به اتوتوکسیسیته شوند. وین‌کریستین و سایر داروهای ضد نئوپلاسم می‌توانند سبب ایجاد نوروپاتی محیطی شده، و ترکیبات سرکوب‌گر ایمنی مانند سیکلوسپورین می‌توانند سبب ایجاد انسفالوپاتی گردند. مصرف بیش‌ازحد ویتامین‌ها می‌تواند بیماری‌زا باشد؛ مانند ویتامین A و تومور کاذب مغزی، یا پیریدوکسین و نوروپاتی محیطی. بسیاری از بیماران نمی‌دانند که قرص‌های کاهش وزن، فرآورده‌های ضد سرماخوردگی، و قرص‌های خواب‌آور، در واقع دارو هستند. الکل که شایع‌ترین نوروتوکسین است، در نظر اغلب بیماران به‌عنوان نوروتوکسین قلمداد نشده، و سایر مواد مورد سوءمصرف مانند کوکائین و هروئین نیز می‌توانند طیف گسترده‌ای از اختلالات نورولوژیک را پدید آورند. شرح‌حالی از مواجههٔ زیست‌محیطی یا صنعتی با نوروتوکسین‌ها می‌تواند نشانهٔ راهنمای مهمی باشد؛ مشاوره با همکاران بیمار یا کارفرمای وی ممکن است ضرورت یابد.

۷. *رسیدن به برداشتی از بیمار.* در حین گرفتن شرح‌حال، از فرصت استفاده کرده و به برداشتی از بیمار برسید. آیا اطلاعات مربوطه، در دسترس قرار دارند، یا آنکه باید به‌صورت غیر مستقیم به‌دست آیند؟ آیا شواهدی از اضطراب، افسردگی، یا خود- بیمارانگاری وجود دارد؟ آیا هیچ نشانهٔ راهنمایی دال بر وجود مشکلاتی در زمینهٔ زبان، حافظه، بینش، سلوک، یا رفتار وجود دارد؟ ارزیابی نورولوژیک به‌محض ورود بیمار به داخل اتاق و نخستین مرحلهٔ آشنایی آغاز می‌شود.

معاینهٔ نورولوژیک

معاینهٔ نورولوژیک، چالش‌برانگیز و پیچیده است؛ و دارای مؤلفه‌های پرشمار بوده و شامل مهارت‌هایی است که تنها روش تسلط بر آنها، همانا استفادهٔ مکرر از شیوه‌هایی یکسان بر روی تعداد پرشماری از افراد مبتلا و غیر مبتلا به بیماری نورولوژیک است. تسلط بر معاینهٔ نورولوژیک کامل، معمولاً تنها برای پزشکانی مهم است که در رشتهٔ تخصصی نورولوژی و رشته‌های مرتبط با آن فعالیت دارند. مع‌هذا، آگاهی از مبانی معاینه و به‌ویژه مؤلفه‌هایی که در غربالگری اختلال عملکرد نورولوژیک کاربُرد دارند، برای تمامی پزشکان و به‌ویژه پزشکان عمومی الزامی است.

هیچ‌گونه توالی واحد و مورد پذیرش عموم برای معاینه وجود ندارد که رعایت آن الزامی باشد، ولی اکثر پزشکان، معاینه را با ارزیابی وضعیت ذهنی آغاز کرده و سپس اعصاب جمجمه‌ای، دستگاه حرکتی، رفلکس‌ها، دستگاه حسی، هماهنگی، و راه‌رفتن را بررسی می‌کنند. صرف‌نظر از اینکه معاینه، در سطح پایه انجام می‌گیرد یا به‌صورت جامع، باید به‌شیوه‌ای منظم و نظام‌مند انجام پذیرد تا از بروز خطا پرهیز شده و مورد مهمی از قلم نیافتد. بنابراین، بهترین روش برای فراگیری معاینه و کسب مهارت در آن، همانا انتخاب رویکردی مخصوص به‌خود و تمرین کردن آن به‌صورت مکرر و انجام آن با ترتیب دقیقاً یکسانی در هر نوبت است.

توصیف دقیقی که در پی می‌آید، رایج‌ترین بخش‌های مورد

استفاده از معاینهٔ نورولوژیک را شرح می‌دهد و در آن تأکید ویژه‌ای بر مؤلفه‌هایی صورت می‌گیرد که بالاترین نقش مفید را در ارزیابی مشکلات شایع نورولوژیک برعهده دارند. در هر بخش، توصیف مختصری از حداقل معاینهٔ ضروری برای غربالگری کافی اختلالات در فرد بیماری ارائه شده که فاقد هرگونه علایم دال بر وجود اختلال عملکرد نورولوژیک است. اگر معاینهٔ غربالگری بدین شیوه انجام شود، می‌توان آن را ظرف مدت ۳ تا ۵ دقیقه به‌پایان رساند.

ذکر چند نکتهٔ دیگر دربارهٔ معاینه ضروری است. نخست آنکه، در هنگام ثبت مشاهدات، توصیف هر آنچه یافت شده است مهم است، و نه استفاده از عبارتی طبی که تعریف دقیقی ندارد (برای مثال، «بیمار در پاسخ به مالش جناغ، ناله می‌کند» به‌جای «بیمار دچار کندی ذهن است»). دوم آنکه، بهترین روش برای شناسایی اختلالات جزئی دستگاه عصبی مرکزی، همانا مقایسهٔ عملکرد بیمار در آزمایه‌هایی است که مستلزم فعال‌سازی هم‌زمان هر دو نیمکرهٔ مغزی هستند (مانند ایجاد دریفت پروناتور در اندام فوقانی باز شده به بیرون، درحالی‌که چشمان بیمار بسته هستند؛ خاموشی یک‌طرفه در هنگام لمس سطحی دوطرفه، در حالی که چشمان بیمار بسته هستند؛ یا کاهش دایرهٔ نوسان اندام فوقانی یا عدم تقارن مختصر در هنگام راه‌رفتن). سوم آنکه، اگر شکایت بیمار به‌دنبال نوعی فعالیت ایجاد می‌شود، از وی بخواهید همان فعالیت را در داخل مطب تکرار کند. اگر بیمار از گیجی در هنگام چرخاندن سر به یک جهت شکایت دارد، از وی درخواست کنید تا همین کار را انجام داده و در عین حال، به‌دنبال نشانه‌های مربوطه در هنگام معاینه (مانند نیستاگموس یا دیس‌متری) باشید. اگر درد بیمار پس از راه‌رفتن به‌اندازهٔ دو چهار راه ایجاد می‌شود، از بیمار بخواهید مطب شما را ترک کرده و همین مسافت را بپیماید و بلافاصله بازگردد؛ آنگاه بخش‌های مربوطه از معاینه را تکرار کنید. سرانجام اینکه، استفاده از آزمون‌هایی که اختصاصاً به مشکل بیمار مربوط می‌شوند، می‌توانند در ارزیابی تغییرات در گذر زمان، بسیار ارزشمند باشند. آزمون‌هایی مانند راه‌رفتن به مسافت ۷/۵ متر (۲۵ فوت) (که در حالت طبیعی باید ۵ تا ۶ ثانیه طول بکشد؛ چنانچه بیمار به کمک نیاز دارد، ذکر کنید)؛ ضربه‌زدن مکرر با انگشت دست یا پا (که در حالت طبیعی باید ۲۰ تا ۲۵ ضربه در مدت ۵ ثانیه زده شود)؛ یا نوشتن با دست، نمونه‌هایی از این دست هستند.

معاینهٔ وضعیت ذهنی

- **حداقل لازم:** در حین مصاحبه، به‌دنبال مشکلاتی در زمینهٔ برقراری ارتباط بگردید و تعیین کنید که آیا بیمار می‌تواند رویدادهای اخیر و گذشته را به یاد آورد یا خیر، و آیا نسبت به آنها بینش دارد یا خیر.

به‌محض آنکه پزشک، مشاهده و گفتگو با بیمار را آغاز می‌کند، معاینهٔ وضعیت ذهنی نیز آغاز می‌شود. اگر در شرح حال هرگونه نگرانی دربارهٔ اختلال در عملکرد قشری عالی‌تر ایجاد شود و یا آنکه مشکلات شناختی در حین مصاحبه دیده شوند، آنگاه بررسی دقیق وضعیت ذهنی توصیه می‌شود. توانایی بیمار در درک زبان مورد استفاده برای معاینه، زمینهٔ فرهنگی، تجربهٔ تحصیلی، مشکلات حسی یا حرکتی، یا بیماری‌های هم‌زمان باید در هنگام بررسی قابلیت استفاده از این آزمون‌ها و تفسیر نتایج آنها درنظر گرفته شوند.

معاینهٔ وضعیت ذهنی خلاصهٔ فولشتین (MMSE) نوعی معاینهٔ غربالگری استاندارد از عملکرد شناختی قلمداد می‌شود که انجام آن بسیار ساده بوده و تکمیل آن به کمتر از ۱۰ دقیقه زمان نیاز دارد. در صورت استفاده از مقادیر اصلاح‌شده برحسب سن برای تعیین عملکرد طبیعی، این آزمون برای مطرح کردن تشخیص دمانس (زوال ذهن) متوسط تا شدید (به‌ویژه در بیماران تحصیل‌کرده)، از حساسیت حدود ۸۵ درصد و اختصاصیت ۸۵ درصد برخوردار است. در مواردی که زمان کافی وجود داشته باشد، MMSE یکی از بهترین روش‌ها برای مستندسازی وضعیت ذهنی کنونی بیمار به‌شمار می‌رود، و ابزار ارزیابی پایهٔ بسیار مفیدی است که می‌توان امتیازات بعدی MMSE را با آن مقایسه کرد.

اجزای جداگانهٔ معاینهٔ وضعیت ذهنی را می‌توان به سطح هشیاری، آگاهی از موقعیت زمانی و مکانی، گفتار و زبان، حافظه، گنجینهٔ اطلاعات، بینش و قضاوت، تفکر انتزاعی، و محاسبه تقسیم کرد.

سطح هشیاری، عبارت است از وضعیت آگاهی نسبی بیمار از خویشتن و محیط، که از کاملاً بیدار تا اغما متغیر است. هنگامی که بیمار کاملاً بیدار نباشد، فرد معاینه‌کننده باید پاسخ‌های وی در برابر حداقل محرک لازم برای ایجاد واکنش را توصیف کند، که از فرامین کلامی تا محرک دردناک کوتاه‌مدت مانند فشردن عضلهٔ ذوزنقه متغیر است. پاسخ‌هایی

که نسبت به محرک مورد نظر ارائه می‌شوند و بیانگر درجاتی از سالم بودن عملکرد مغزی هستند (مانند بازکردن چشمان و نگاه کردن به فرد معاینه‌کننده یا درازکردن دست به‌منظور دورکردن محرک دردناک) را باید از پاسخ‌های رفلکسی با منشأ نخاعی (مانند پاسخ فلکسیون سه‌گانه- شامل فلکسیون مچ پا، زانو، و مفصل ران در پاسخ به محرک دردناک ارائه شده به پا) افتراق داد.

آگاهی از موقعیت زمانی و مکانی بدین صورت بررسی می‌شود که از فرد خواسته می‌شود نام خود، محل کنونی، و زمان (روز هفته و تاریخ) را بیان کند؛ زمان معمولاً پیش از سایر موارد در انواع گوناگونی از بیماری‌ها تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد.

گفتار، با مشاهدهٔ آواسازی، سرعت، آهنگ، و عروض (یعنی تغییرات ایجاد شده در بلندی صدا و تکیهٔ هجاها و واژه‌ها) ارزیابی می‌شود.

زبان، با مشاهدهٔ محتوای برون‌ده کلامی و نوشتاری بیمار، پاسخ وی به فرامین کلامی، و توانایی خواندن او ارزیابی می‌شود. یک توالی معمول برای آزمودن زبان، آن است که از بیمار درخواست می‌شود به‌طور متوالی، اجزای دقیق‌تری از لباس، ساعت مچی، یا قلم را به‌طور پشت‌سرهم نام ببرد؛ عبارت «بدون اگر، و، یا ولی» را تکرار کند؛ یک فرمان کلامی سه مرحله‌ای را اطاعت کند؛ یک جمله بنویسد؛ و یک فرمان نوشتاری را بخواند و به آن پاسخ دهد.

حافظه را باید با عنایت به سه مقیاس زمانی اصلی تحلیل کرد: (۱) حافظهٔ بلافصل بدین صورت ارزیابی می‌شود که فهرستی مشتمل بر سه قلم بیان شده و از بیمار درخواست می‌شود که این فهرست را بلافاصله تکرار کند؛ (۲) حافظهٔ کوتاه‌مدت بدین صورت ارزیابی می‌شود که از بیمار درخواست می‌شود همان سه قلم را ۵ دقیقه و ۱۵ دقیقه بعد به‌یاد بیاورد؛ و (۳) حافظهٔ بلندمدت بدین صورت ارزیابی می‌شود که فرد معاینه‌کننده تعیین می‌کند بیمار تا چه حد می‌تواند شرح حال زمانی مناسبی از بیماری خود یا رویدادهای شخصی خویش را ارائه دهد.

گنجینهٔ اطلاعات، بدین صورت ارزیابی می‌شود که پرسش‌هایی دربارهٔ رویدادهای تاریخی یا کنونی مطرح می‌گردند، و در این میان توجه ویژه‌ای به سطح تحصیلی و تجربیات زندگی بیمار معطوف می‌شود.

اختلالات *بینش و قضاوت* معمولاً در حین مصاحبه با بیمار شناسایی می‌شوند؛ ارزیابی دقیق‌تر آن را می‌توان بدین‌صورت انجام داد که از بیمار درخواست می‌شود شرح دهد که چگونه به موقعیت‌هایی با انواع گوناگونی از پیامدهای بالقوه، پاسخ خواهد داد (مانند «اگر در پیاده‌رو کیف پولی را پیدا کنی، چه خواهی کرد؟»).

تفکر انتزاعی را می‌توان بدین صورت بررسی کرد که از بیمار درخواست می‌شود شباهت‌های بین مفاهیم یا اجسام مختلف را شرح دهد (مانند سیب و پرتقال، میز و صندلی، شاعری و پیکرتراشی) یا آنکه فهرست اقلامی را بیان کند که دارای ویژگی‌های یکسان هستند (مانند فهرستی از حیوانات چهارپا).

توانایی محاسبه بدین صورت ارزیابی می‌شود که از بیمار درخواست می‌شود محاسبه‌ای را انجام دهد که با سن و سطح تحصیلات وی متناسب است (مانند منها کردن عدد ۷ به‌صورت متوالی از عدد ۱۰۰ یا منها کردن عدد ۳ از عدد ۲۰؛ یا مسائل واژه‌ای که شامل ریاضیات ساده هستند).

معاینهٔ اعصاب جمجمه‌ای

- حداقل لازم: ته هر دو چشم، میدان‌های بینایی، اندازهٔ مردمک و واکنش‌پذیری آن، حرکات خارجی چشم، و حرکات صورت را بررسی کنید.

بهترین روش برای معاینهٔ اعصاب جمجمه‌ای (CN)، معاینهٔ آنها به‌ترتیب عددی است، البته به‌استثنای اعصاب جمجمه‌ای III، IV، و VI، که به‌دلیل عملکرد مشابهی که دارند، باید در قالب یک گروه معاینه شوند.

عصب جمجمه‌ای I (بویایی) از آزمودن این عصب معمولاً صرف‌نظر می‌شود، مگر آنکه پزشک به بیماری قطعهٔ پیشانی تحتانی (مانند مننژیوم) مشکوک باشد. در حالی که چشمان بیمار بسته است، از وی بخواهید محرکی خفیف مانند خمیر دندان یا قهوه را بو بکشد و بوی مربوطه را شناسایی کند.

عصب جمجمه‌ای II (بینایی) حدت بینایی (اصلاح‌شده با عینک یا لنز تماسی) را با استفاده از تابلوی اسنل یا ابزاری مشابه، بررسی کنید. میدان‌های بینایی را به‌روش مقابله، یعنی با مقایسهٔ میدان‌های بینایی بیمار با میدان‌های بینایی خودتان

بررسی کنید. به‌عنوان آزمون غربالگری، معمولاً معاینهٔ میدان‌های بینایی هر دو چشم به‌طور هم‌زمان کافی است؛ میدان بینایی هر چشم به‌طور جداگانه باید در صورتی بررسی شود که در شرح حال یا هر بخش دیگری از معاینه، شکی نسبت به وجود مشکل بینایی وجود داشته باشد و یا آنکه در آزمون غربالگری، نوعی اختلال مشاهده شود. در فاصله‌ای حدود ۰/۶ تا ۱/۰ متر (۲ تا ۳ فوت)، روبروی بیمار بنشینید و دستان خود را در محیط میدان‌های بینایی خود و در صفحه‌ای قرار دهید که در فاصله‌ای مساوی از شما و بیمار قرار داشته باشد. به بیمار آموزش دهید که مستقیماً به مرکز چهرهٔ شما نگاه کند و هر گاه حرکت یکی از انگشتان شما را مشاهده کرد، بیان کند. معاینه را از دو ربع تحتانی آغاز کرده و سپس دو ربع فوقانی را معاینه کنید، و بدین منظور، انگشت سبابهٔ دست راست، دست چپ، یا هر دو دست را به‌طور هم‌زمان حرکت دهید و ببینید که آیا بیمار، این حرکات را تشخیص می‌دهد یا خیر. یک حرکت انگشت با دامنهٔ کوتاه برای ایجاد پاسخی طبیعی، کافی است. برای تعیین اختلالات میدان‌های بینایی به‌صورت کامل و یا برای بررسی اختلالات جزئی، باید از پریمتری کانونی و معاینات صفحهٔ مماس استفاده کرد. تـه هر دو چشم باید با استفاده از اُفتالموسکوپ معاینه شوند، و رنگ، اندازه، و شدت تورم یا برآمدگی دیسک بینایی و نیز رنگ و جنس شبکیه ذکر گردند. عروق شبکیه باید از نظر اندازه، منظم بودن، روی‌هم‌افتادگی فشارندهٔ شریانی- وریدی در نقاط تقاطع آنها، خونریزی، اگزودا، و غیره باید بررسی شوند.

اعصاب جمجمه‌ای III و IV و VI (حرکتی چشم، قرقره‌ای، دورکننده) اندازه و شکل مردمک‌ها و واکنش آنها نسبت به نور و تطابق (یعنی همگرایی دو چشم بیمار در حین دنبال کردن انگشت شما در حالی‌که به‌سمت پل بینی حرکت داده می‌شود) را شرح دهید. برای بررسی حرکات خارجی چشم، از بیمار درخواست کنید ضمن ردیابی حرکت نوک انگشت شما، سر خود را ثابت نگه‌دارد. هدف را به‌آهستگی در صفحات افقی و عمودی حرکت دهید؛ به هرگونه پارزی، نیستاگموس، یا اختلالاتی در تعقیب آرام (ساکادها، آتاکسی حرکتی چشم، غیره) توجه کنید. در صورت لزوم، موقعیت نسبی هر دو چشم در هر دو نگاه اولیه و چند- جهته را می‌توان با مقایسهٔ نور منعکس شده از هر دو مردمک ارزیابی کرد. معهذا، در عمل معمولاً بهتر است تعیین کنیم که آیا بیمار دوبینی در هیچ‌یک از جهات نگاه را ذکر می‌کند یا خیر؛ دوبینی حقیقی باید تقریباً همیشه با بستن یک چشم برطرف شود. بهترین زاویه برای ارزیابی نیستاگموس افقی، ۴۵ درجه است، و نه در نگاه به منتهی‌الیه جانبی (که برای بیمار ناراحت‌کننده است)؛ هدف باید اغلب به‌مدت حداقل چند ثانیه در موقعیت جانبی نگه‌داشته شود تا بتوان وجود اختلال را شناسایی کرد.

عصب جمجمه‌ای V (سه‌قلو) حس را در سه قلمرو از شاخه‌ای عصب سه‌قلو (اُفتالمیک، ماگزیلاری، و ماندیبولار) در هر سمت از صورت معاینه کنید. در اینجا نیز همانند سایر بخش‌های معاینهٔ حس، بررسی دو وجه حسی نشأت گرفته از مسیرهای آناتومیک متفاوت (مانند حس سطحی و حرارت) برای معاینهٔ غربالگری کافی است. بررسی سایر وجوه، رفلکس قرنیه، و مؤلفهٔ حرکتی عصب جمجمه‌ای V (فشردن آرواره- عضلهٔ ماستر) هنگامی توصیه می‌شود که شرح‌حال آن را ایجاب کند.

عصب جمجمه‌ای VII (صورتی) در حین استراحت و نیز در حین حرکات خودبخودی، به‌دنبال عدم تقارن چهره باشید. بالا رفتن ابروها، چین انداختن پیشانی، بستن چشم‌ها، لبخند زدن، و باد انداختن در داخل گونه‌ها را بررسی کنید. به‌ویژه، به‌دنبال تفاوت در عضلات تحتانی و عضلات فوقانی صورت باشید؛ ضعف در دو سوم تحتانی چهره به‌همراه سالم ماندن یک سوم فوقانی آن، بیانگر ضایعهٔ نورون حرکتی فوقانی است، درحالی‌که ضعف تمامی یک سمت از چهره، بیانگر ضایعهٔ نورون حرکتی تحتانی است.

عصب جمجمه‌ای VIII (دهلیزی- حلزونی) توانایی بیمار برای شنیدن مالش دو انگشت به‌یکدیگر یا صدای نجوا را در هر دو گوش بررسی کنید. چنانچه اختلالی در شرح حال یا معاینهٔ بالینی شناسایی شود، بررسی بیشتر از نظر مقایسهٔ انتقال صدا از طریق هوا و از طریق استخوان ماستوئید (رینه) و از نظر شنیده شدن صدای دیاپازن ۵۱۲ هرتزی در یک سمت بیشتر از سمت دیگر (در حالی که دیاپازن در مرکز پیشانی قرار داده شده است (وبر) باید انجام گیرد. **بحث بیشتر دربارهٔ ارزیابی عملکرد عصب دهلیزی در گیجی، کوما، یا کاهش شنوایی،**

۲۱ به‌ترتیب در فصل‌های ۲۸ و ۳۲۸ همین کتاب و فصل ۴۳ کتاب هاریسون آمده است.

اعصاب جمجمه‌ای IX و X (زبانی- حلقی، واگ) موقعیت و تقارن کام و زبان کوچک را در حالت استراحت و در حین آواسازی («آآآه») مشاهده کنید. رفلکس حلقی («عُق زدن») با تحریک دیوارهٔ خلفی حلق در هر طرف با استفاده از جسمی کُند و استریل (مانند آبسلانگ) ارزیابی می‌شود، ولی این رفلکس در اغلب موارد در افراد طبیعی وجود ندارد.

عصب جمجمه‌ای XI (کمکی فقرات) بالا آوردن شانه (عضلهٔ ذوزنقه) و چرخش سر به‌هر سمت (استرنوکلئیدوماستوئید) را در حالی که مقاومتی بر علیه آنها وجود دارد، بررسی کنید.

عصب جمجمه‌ای XII (زیرزبانی) زبان را از نظر وجود آتروفی یا فاسیکولاسیون، موقعیت آن در هنگام بیرون آوردن آن از دهان، و قدرت آن به‌هنگام فشار دادن آن بر سطح داخلی گونه‌ها در هر سمت را مشاهده کنید.

معاینهٔ حرکتی

- حداقل لازم: آتروفی عضلانی و تونوسیتهٔ اندام‌ها را بررسی کنید. قدرت اندام فوقانی را با بررسی دریفت پروناتور و قدرت عضلات اکستانسور انگشت یا مچ دست ارزیابی کنید. قدرت اندام تحتانی را با بررسی قدرت عضلات اکستانسور انگشت پا و درخواست از بیمار برای راه‌رفتن به‌صورت طبیعی و نیز بر روی پاشنه و پنجه ارزیابی کنید.

معاینهٔ حرکتی شامل مشاهدهٔ نمای ظاهری عضلات، تونوسیته، و قدرت آنها است. اگرچه راه‌رفتن بخشی از آزمون عملکرد حرکتی است، ولی معمولاً به‌طور جداگانه و در انتهای معاینه ارزیابی می‌شود.

نمای ظاهری در حالی که بیمار در وضعیتی راحت و متقارن قرار دارد، گروه‌های عضلانی را مشاهده کرده و لمس کنید. فاسیکولاسیون، حساسیت به لمس، آتروفی، یا هیپرتروفی عضلات را بررسی کنید. حرکات غیر ارادی ممکن است در حالت استراحت (مانند تیک، میوکلونوس، کُرئوآتتوز)، در حین حفظ وضعیتی خاص (لرزش تسبیح‌انداختنی در بیماری پارکینسون)، یا به‌همراه حرکات ارادی (لرزش مبادرتی در بیماری مخچه یا لرزش خانوادگی) وجود داشته باشند.

تونوسیته تونوسیتهٔ عضلات با اندازه‌گیری مقاومت در برابر حرکت نافعال اندامی که در حالت آرمیده قرار دارد، بررسی می‌شود. بیماران اغلب با مشکلاتی در زمینهٔ آرمیدن در حین این معاینه مواجه هستند، لذا بهتر است حواس بیمار را پرت کرد تا حرکات فعال به‌حداقل ممکن برسند. **در اندام‌های فوقانی،** تونوسیته با پروناسیون و سوپیناسیون سریع ساعد و فلکسیون و اکستانسیون مچ دست ارزیابی می‌شود. در اندام‌های تحتانی، در حالی‌که بیمار به‌پشت خوابیده است، دستان فرد معاینه‌کننده در پشت زانوها قرار گرفته و به‌سرعت بالا آورده می‌شوند؛ اگر تونوسیته طبیعی باشد، مچ هر دو پا قبل از آنکه از سطح میز بلند شوند، تا مسافتی متغیر بر روی سطح میز کشیده می‌شوند، در حالی‌که افزایش تونوسیته موجب می‌شود که پاشنهٔ پا بلافاصله از روی سطح میز بلند شود. شایع‌ترین کاهش تونوسیته، همانا اختلالات عصب محیطی یا نورون حرکتی تحتانی است. افزایش تونوسیته می‌تواند خود را به‌صورت اسپاستیسیته (مقاومت، از طریق زاویه و سرعت حرکت تعیین می‌شود؛ بیماری مسیر قشری- نخاعی)، ریژیدیته (مقاومت یکسان در تمامی زوایای حرکت؛ بیماری خارج‌هرمی)، یا پاراتونی (تغییرات نوسانی در مقاومت؛ مسیرهای قطعهٔ پیشانی یا مشکلاتی طبیعی در آرمیدگی) نشان دهد. ریژیدیتهٔ چرخ‌دنده‌ای، که در آن، حرکت نافعال سبب ایجاد وقفه‌هایی ناگهانی در مقاومت می‌گردد، در پارکینسونیسم دیده می‌شود.

قدرت بررسی دریفت پروناتور، روش بسیار مفیدی برای غربالگری ضعف اندام فوقانی است. از بیمار درخواست می‌شود تا هر دو اندام فوقانی را در وضعیت اکستانسیون کامل و به‌موازات سطح زمین قرار داده و چشمانش را ببندد. این وضعیت باید به‌مدت حدود ۱۰ ثانیه حفظ شود؛ هرگونه فلکسیون در محل آرنج یا انگشتان یا پروناسیون ساعد، به‌ویژه اگر نامتقارن باشد، نشانه‌ای از ضعف بالقوه است. برای ارزیابی بیشتر قدرت عضلانی، از بیمار درخواست می‌شود تا حداکثر تلاش خود را برای عضله یا گروه عضلانی خاصی که بررسی

می‌شود، به‌کار گیرد. نکتهٔ مهم در این میان آن است که تا حد امکان بتوان عضلات را از یکدیگر مجزا کرد، یعنی اندام را به‌نحوی نگه دارد که فقط عضلات مورد نظر فعال باشند. لمس عضلات قابل دسترس در هنگامی که منقبض می‌شوند نیز مفید است. درجه‌بندی قدرت عضلانی و ارزیابی تلاش بیمار، هنری است که با صرف زمان و تمرین به‌دست می‌آید. قدرت عضلانی از دیرباز با استفاده از مقیاس زیر درجه‌بندی می‌شود:

۰= بدون حرکت

۱= لرزش یا انقباض بسیار جزئی ولی بدون هیچ حرکتی در مفصل

۲= وجود حرکت در هنگام حذف جاذبه

۳= وجود حرکت علیه جاذبه ولی نه علیه مقاومت

-۴ = وجود حرکت علیه مقاومت خفیف

۴= وجود حرکت علیه مقاومت متوسط

+۴ = وجود حرکت علیه مقاومت شدید

۵= قدرت کامل

مع‌هذا، در بسیاری از موارد، استفاده از عبارات زیر کاربُردی‌تر است:

فلج= بدون حرکت

ضعف شدید= وجود حرکت در هنگام حذف جاذبه

ضعف متوسط= وجود حرکت علیه جاذبه ولی نه علیه مقاومت خفیف

ضعف خفیف= وجود حرکت علیه مقاومت متوسط

قدرت کامل

توجه به الگوی ضعف، به‌اندازهٔ ارزیابی میزان ضعف مهم است. ضعف یک‌طرفه یا دوطرفهٔ اکستانسورهای اندام فوقانی و فلکسورهای اندام تحتانی («ضعف هرمی») بیانگر ضایعهٔ مسیر هرمی بوده، ضعف پروگزیمال دوطرفه بیانگر میوپاتی بوده، و ضعف دیستال دوطرفه بیانگر نوروپاتی محیطی است.

معاینهٔ رفلکس

- حداقل لازم: رفلکس‌های دو سر، کشکک زانو، و آشیل را بررسی کنید.

رفلکس‌های کشش عضلانی رفلکس‌هایی که معمولاً بررسی می‌شوند عبارت‌اند از رفلکس‌های دو سر بازویی (C5,C6)، براکیورادیالیس (C5,C6)، و سه سر بازویی (C7,C8) در اندام‌های فوقانی و رفلکس‌های کشکک یا چهار سر ران (L3,L4) و آشیل (S1,S2) در اندام‌های تحتانی. بیمار باید در حالت آرمیده قوده و عضلهٔ مورد نظر نیز باید در حدفاصل بین انقباض کامل و اکستانسیون قرار داشته باشد. اگر بیمار به‌صورت ارادی، سایر گروه‌های عضلانی دوردست را منقبض کند، ممکن است سبب تقویت رفلکس‌ها شود (مانور جندراسیک). برای مثال، رفلکس‌های اندام فوقانی را می‌توان با به‌هم‌فشردن ارادی دندان‌ها تقویت کرد، و رفلکس آشیل را می‌توان با قلاب کردن انگشتان خم‌شدهٔ دو دست در یکدیگر و تلاش برای جدا کردن آنها از یکدیگر تقویت نمود. برای هر رفلکسی که بررسی می‌شود، دو طرف باید به‌طور متوالی بررسی شوند، و نکتهٔ مهم آن است که کمترین محرک لازم برای ایجاد رفلکس تعیین شود، و نه حداکثر پاسخ مشاهده شده. رفلکس‌ها طبق مقیاس زیر درجه‌بندی می‌شوند:

۰= وجود ندارد

۱= وجود دارد، ولی کاهش یافته است

۲= طبیعی

۳= تشدید یافته

۴= کلونوس

رفلکس‌های جلدی رفلکس کف‌پایی با کشیدن محرکی آزارنده مانند آبسلانگ بر روی سطح جانبی کف پا ایجاد می‌شود، به‌طوری‌که از نزدیکی پاشنه آغاز شود و در سرتاسر بخش بالشتکی پا تا انگشت شست ادامه یابد. رفلکس طبیعی عبارت است از فلکسیون انگشتان پا به‌سمت کف پا. در ضایعات نورون حرکتی فوقانی واقع در بالاتر از تراز S1 نخاع، اکستانسیون متناقض انگشت شست پا مشاهده شده و سایر انگشتان نیز اکستانسیون یافته و حالت بادبزنی پیدا می‌کنند (که *پاسخ کف‌پایی اکستانسور* یا *نشانهٔ بابنسکی* نامیده می‌شود). مع‌هذا، به‌رغم آنکه نشانهٔ بابنسکی بسیار محبوب است، ولی پایایی و روایی آن برای شناسایی ضعف نورون حرکتی فوقانی محدود است- و لذا تکیه بر تست‌های تونوسیته، قدرت، رفلکس‌های کششی، و هماهنگی، به‌مراتب مفیدتر خواهد بود. رفلکس‌های سطحی شکم را می‌توان با کشیدن جسمی نوک‌تیز (مانند انتهای چوبی گوش‌پاک‌کن) به‌آرامی و به‌صورت مورب بر روی سطح شکم در نزدیکی ناف و مشاهدهٔ حرکت ناف ایجاد کرد. در حالت طبیعی، ناف به‌سمت ربع تحریک‌شده کشیده

خواهد شد. در ضایعات نورون حرکتی فوقانی، این رفلکس‌ها وجود ندارند. این رفلکس‌ها بیشترین کاربُرد را در دو مورد زیر دارند: (۱) هنگامی که رفلکس‌های شکمی فوقانی (تراز T9 نخاع) حفظ شده، ولی رفلکس‌های شکمی تحتانی (T12) از بین بروند، که بیانگر وجود ضایعهٔ نخاعی در حدفاصل T9 و T12 است؛ یا (۲) هنگامی که پاسخ حاصله، نامتقارن باشد. از دیگر رفلکس‌های جلدی مفید می‌توان به رفلکس‌های کرماستری (بالا رفتن بیضهٔ همان‌طرف به‌دنبال کشیدن جسمی بر روی بخش میانی ران؛ که با واسطهٔ L1 و L2 صورت می‌گیرد) و مقعدی (انقباض اسفنکتر مقعد در هنگام خاراندن پوست اطراف مقعد؛ که با واسطهٔ S2 و S3 و S4 صورت می‌گیرد) اشاره کرد. بررسی این رفلکس‌ها در تمامی بیماران دچار آسیب مشکوک به نخاع یا ریشه‌های کمری- خاجی بسیار مهم است.

رفلکس‌های بدوی در بیماری مسیرهای قطعهٔ پیشانی، چندین رفلکس بدوی که در حالت طبیعی در بزرگسالان دیده نمی‌شوند ممکن است ظاهر شوند. پاسخ مکیدن با لمس ملایم بخش مرکزی لب‌ها با استفاده از آبسلانگ و پاسخ ریشه‌جویی با لمس ملایم گوشهٔ لب‌ها با استفاده از آبسلانگ برانگیخته می‌شود؛ بیمار لب‌های خود را به‌منظور مکیدن یا ریشه‌جویی در جهت محرک تکان خواهد داد. رفلکس چنگ‌زنی با لمس کف دست در حدفاصل بین انگشت شست و انگشت سبابه با استفاده از انگشتان معاینه‌کننده برانگیخته می‌شود؛ پاسخ مثبت عبارت است از چنگ‌زدن قدرتمند به دست معاینه‌کننده. در بسیاری از موارد، کشیدن انگشت بر روی بخش پشتی دست، سبب قطع این چنگ‌زنی خواهد شد. پاسخ کف‌دستی- چانه‌ای، عبارت است از انقباض قدرتمند عضلهٔ چانه‌ای همان‌طرفی که محرک خراش به‌صورت مورب به کف دست ارائه می‌شود.

معاینهٔ حسی

- حداقل لازم: از بیمار بپرسید آیا می‌تواند لمس سطحی و دمای جسم سرد را در تمامی اندام‌های دیستال حس کند یا خیر. تحریک همزمان دوگانه را با استفاده از لمس سطحی بر روی دست‌ها بررسی کنید. مانور رومبرگ را انجام دهید.

ارزیابی حس، معمولاً غیر قابل‌اعتمادترین بخش معاینه است، زیرا جنبهٔ ذهنی داشته و تعیین کمیت آن دشوار است. در بیماری که تیزفهم بوده و همکاری مناسبی داشته باشد، معاینهٔ حسی می‌تواند برای تعیین محل دقیق یک ضایعه بسیار مفید واقع شود؛ ولی در بیمارانی که همکاری لازم را نداشته یا نمی‌توانند مفهوم تست‌ها را درک کنند، می‌تواند اقدامی بی‌فایده باشد. این معاینه باید بر ضایعهٔ موردنظر متمرکز باشد. برای مثال، در اختلالات نخاع، ریشهٔ نخاعی، یا عصب محیطی، تمامی جنبه‌های حسی اصلی باید درضمن جستجو برای الگویی منطبق بر تراز نخاعی و توزیع عصبی یا درماتومی، بررسی شوند. در بیماران مبتلا به ضایعاتی در ساقهٔ مغزی یا بالاتر از آن، غربالگری جنبه‌های حسی اصلی در اندام‌های دیستال با استفاده از تست‌های حس «قشری» معمولاً کافی است.

پنج جنبهٔ حسی اصلی- لمس سطحی، درد، حرارت، ارتعاش، و موقعیت مفصل- در تمامی اندام‌ها بررسی می‌شوند. لمس سطحی با تحریک پوست با لمس‌های منفرد و بسیار ملایم با استفاده از انگشت پزشک یا رشته‌ای از پنبه ارزیابی می‌شود. درد با استفاده از یک سوزن جدید، و حرارت با استفاده از جسمی فلزی (مانند دیاپازن) که در آب سرد و گرم فرو برده شده است، بررسی می‌شود. ارتعاش با استفاده از دیاپازن ۱۲۸ هرتز بررسی می‌شود که بر روی بند دیستال انگشت شست پا یا انگشت سبابه و درست در زیر بستر ناخن قرار داده می‌شود. پزشک با قرار دادن انگشت بر روی سمت مقابل مفصلی که معاینه می‌شود، آستانهٔ درک ارتعاش بیمار را با آستانهٔ خود مقایسه می‌کند. پزشک برای بررسی موقعیت مفصل، انگشت یا اندام را از سمت جانبی و دیستال به مفصلی که بررسی می‌شود، در دست می‌گیرد؛ معمولاً می‌توان انحرافی مختصر به‌میزان ۱ تا ۲ میلی‌متر را حس کرد. مانور رومبرگ، عمدتاً تستی برای بررسی درک عمقی قلمداد می‌شود. از بیمار درخواست می‌شود تا در حالی که چشمانش باز هستند، بایستد و پاهای خود را تا حد امکان و تا حد لازم برای حفظ تعادل، به‌یکدیگر نزدیک کند، و سپس چشمانش را ببندد. پاسخ غیر طبیعی عبارت است از برهم‌خوردن تعادل در هنگام بستن چشم‌ها.

حس «قشری» با واسطهٔ قطعات آهیانه‌ای صورت گرفته و بیانگر سالم بودن جنبه‌های حسی اصلی است؛ بررسی حس قشری تنها هنگامی معنی‌دار است که حس اولیه سالم باشد. حس همزمان دوگانه به‌ویژه به‌عنوان نوعی تست غربالگری برای عملکرد قشری مفید است؛ پزشک در حالی‌که چشمان

بیمار بسته است، یک یا هر دو دست وی را بەملایمت لمس می‌کند و از بیمار می‌خواهد که محرک‌ها را شناسایی کند. در ضایعهٔ قطعهٔ آهیانه‌ای، بیمار ممکن است قادر نباشد محرک را در سمت مقابل و در هنگام لمس‌شدن هر دو دست، شناسایی کند. از جنبه‌های حسی دیگری که به قشر آهیانه‌ای وابسته هستند می‌توان به تمایز دو محرکی که در فاصلهٔ نزدیکی از یکدیگر قرار داده شده‌اند به‌عنوان دو محرک جداگانه (تمایز دو-نقطه)، شناسایی جسم فقط از طریق لمس و جابجا کردن آن در دست (ادراک سه‌بُعدی)، و شناسایی ارقام یا حروف نوشته شده بر روی سطح پوست (حس نوشتار) اشاره کرد.

معاینهٔ هماهنگی

- حداقل لازم: بیمار را در حالت استراحت و در حین حرکات خودبخود مشاهده کنید. حرکات متناوب سریع دست‌ها و پاها و انگشت- به- بینی را بررسی کنید.

هماهنگی، به تنظیم و سیال بودن حرکات اشاره دارد. حتی اقدامات ساده نیز مستلزم هماهنگی عضلات آگونیست (هم‌کنش) و آنتاگونیست (هم‌ستیز)، حفظ وضعیت بدن، و سازوکارهای پیچیده‌ای برای کنترل سرعت و دامنهٔ حرکات هستند. بخشی از این هماهنگی، به عملکرد طبیعی سیستم‌های مخچه‌ای و عقده‌های قاعده‌ای وابسته است. معهذا، هماهنگی به سالم بودن قدرت عضله و اطلاعات حس عمقی و حس حرکت نیز نیاز دارد. بنابراین، اگر در معاینه، اختلالاتی در سیستم‌های حسی یا حرکتی یافت شده است، هماهنگی بیمار باید با در نظر داشتن این محدودیت‌ها ارزیابی شود.

حرکات متناوب سریع در اندام‌های فوقانی به‌صورت جداگانه در هر طرف بررسی می‌شوند، بدین صورت که از بیمار درخواست می‌شود ابتدا دست خود را مشت کرده، انگشت سبابه را تا حدی اکستانسیون دهد، و سپس با حداکثر سرعت ممکن، با انگشت سبابه بر روی بخش دیستال انگشت شست ضربه بزند. در اندام تحتانی، بیمار به‌سرعت با پای خود به کف زمین یا به دست پزشک ضربه می‌زند. تست انگشت- به- بینی، عمدتاً برای بررسی عملکرد مخچه به‌کار می‌رود؛ از بیمار درخواست می‌شود تا با انگشت سبابهٔ خود مکرراً بینی خود و سپس انگشت پزشک را لمس کند، و در این میان، پزشک محل انگشت خود را در هر بار تکرار تغییر می‌دهد. در یک تست مشابه در اندام تحتانی می‌توان از بیمار درخواست کرد تا اندام تحتانی را بلند کرده و انگشت پزشک را با انگشت شست پای خود لمس کند. تست دیگر مخچه‌ای در اندام تحتانی عبارت است از مانور پاشنه- زانو- ساق؛ از بیماری که در حالت خوابیده به پشت قرار دارد، درخواست می‌شود تا پاشنهٔ هر پا را از زانوی پای دیگر به‌سمت پایین (و روی ساق) بلغزاند. در تمامی این حرکات، دقت، سرعت، و آهنگ حرکت ثبت می‌شوند.

معاینهٔ راه‌رفتن

- حداقل لازم: بیمار را در حالی که به‌صورت طبیعی، بر روی نوک انگشتان و پاشنه، و در امتداد خط مستقیم راه می‌رود، مشاهده کنید.

مشاهدهٔ بیمار در حالی که وی راه می‌رود، مهم‌ترین بخش معاینهٔ نورولوژیک است . راه‌رفتن طبیعی، مستلزم آن است که دستگاه‌های متعددی- شامل قدرت، حس، و هماهنگی- در بالاترین شکل منسجم خود عمل کنند. در این حین ممکن است اختلالاتی غیر منتظره شناسایی شوند که موجب می‌شوند پزشک سایر جنبه‌های معاینه را مجدداً و با جزئیات بیشتری انجام دهد. پزشک باید بیمار را در حال راه‌رفتن و برگشتن به صورت معمول، راه‌رفتن برروی پاشنه‌ها، راه‌رفتن بر روی نوک انگشتان، و قرار دادن پاشنهٔ یک پا در جلوی نوک پای دیگر در حین راه رفتن بر روی خط مستقیم مشاهده کند. در این معاینه ممکن است کاهش نوسان اندام فوقانی در یک سمت (بیماری مسیر قشری- نخاعی)، خمیدگی قامت و راه‌رفتن با گام‌های کوتاه (پارکینسونیسم)، راه‌رفتن به‌صورتی ناپایدار و با تکیه‌گاهی پهن (آتاکسی)، قیچی‌زدن (اسپاستیسیته)، یا راه‌رفتن با گام‌های بلند و همراه با ضربه‌زدن پا به زمین (بیماری ستون خلفی یا عصب محیطی) دیده‌شده و یا آنکه به نظر برسد بیمار در جای خود گیر کرده است (آپراکسی ناشی از بیماری قطعهٔ پیشانی).

تشخیص نورولوژیک

داده‌های بالینی به‌دست آمده از شرح حال و معاینه، تفسیر می‌شوند تا اولاً محل آناتومیکی که یافته‌های بالینی را به بهترین نحو ممکن توجیه می‌کند، به‌دست آید (جدول ۲-۴۳۷)، ثانیاً فهرست احتمالات تشخیصی باریک‌تر شود، و ثالثاً آن دسته از تست‌های آزمایشگاهی انتخاب شوند که

بیشترین اطلاعات را ممکن است فراهم می‌آورند. ارزیابی آزمایشگاهی می‌تواند شامل موارد زیر باشد: (۱) الکترولیت‌های سرم؛ شمارش کامل سلول‌های خون؛ و بررسی‌های کلیوی، کبدی، درون‌ریز، و ایمنی؛ (۲) بررسی مایع مغزی- نخاعی؛ (۳) بررسی‌های تصویربرداری عصبی متمرکز (فصل ٤٤٠e)؛ یا (۴) بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک (فصل ٤٤٢e). در مرحلهٔ بعد، محل آناتومیک، نحوهٔ آغاز بیماری و سیر آن، سایر داده‌های طبی، و یافته‌های آزمایشگاهی در کنار یکدیگر قرار داده می‌شوند تا تشخیص علیتی تعیین شود.

نتیجهٔ معاینهٔ نورولوژیک ممکن است حتی در بیماران مبتلا به نوعی بیماری نورولوژیک جدی مانند تشنج، مننژیت مزمن، یا TIA، طبیعی باشد. بیماری که در کوما به‌سر می‌برد، ممکن است در حالی وارد شود که هیچ‌گونه شرح حالی از وی در دسترس نباشد، و در چنین مواردی، رویکرد مربوطه همان است که در فصل ۳۲۸ شرح داده شده است. در برخی بیماران دیگر، ناکافی بودن شرح حال را می‌توان با مجموعه‌ای از معاینات متوالی جبران کرد و با توجه به آن، به سیر بیماری پی بُرد. در موارد پیچیده، باید به‌خاطر داشت که احتمال رویارویی با تظاهرات ناشایع بیماری‌های شایع، بیشتر از احتمال رویارویی با علل نادر است. بنابراین، حتی در مراکز مراقبت‌های ثالثیه، سکته‌های متعدد مغزی معمولاً ناشی از آمبولی هستند (و نه واسکولیت)، و دمانس همراه با میوکلونوس معمولاً ناشی از بیماری آلزایمر است و نه نوعی اختلال پریونی یا بیماری پارانئوپلاستیک. سرانجام اینکه، مهم‌ترین وظیفهٔ پزشک مراقبت‌های اولیه که با بیماری مواجه می‌شود که با شکایت نورولوژیک جدید مراجعه می‌کند، همانا ارزیابی فوریت ارجاع به متخصص است. در اینجا، باید بیمارانی که ممکن است دچار عفونت‌های دستگاه عصبی، سکته‌های مغزی حاد، و فشار بر روی نخاع یا سایر ضایعات توده‌ای قابل درمان هستند را به سرعت شناسایی کرد و مراقبت‌های فوری را برای آنان فراهم آورد.

جدول ۲-۴۳۷ یافته‌های مفید برای تعیین محل ضایعه در دستگاه عصبی

	نشانه‌ها
مغز	وضعیت ذهنی غیر طبیعی یا اختلال شناختی تشنج ضعف یک‌طرفه[a] و اختلالات حسی از جمله در سر و اندام‌ها اختلالات میدان بینایی اختلالات حرکتی (مانند ناهماهنگی منتشر، لرزش، کُره)
ساقهٔ مغزی	اختلالات منفرد عصب جمجمه‌ای (منفرد یا متعدد) ضعف «متقاطع»[a] و اختلالات حسی سر و اندام‌ها، مانند ضعف سمت راست صورت و اندام‌های تحتانی سمت چپ
نخاع	درد کمر یا حساسیت آن به لمس ضعف[a] و اختلالات حسی که سر را مبتلا نمی‌سازند یافته‌های مختلط نورون حرکتی فوقانی و تحتانی وجود تراز حسی اختلال عملکرد اسفنکتر
ریشه‌های نخاعی	درد اندام منتشر شونده ضعف[b] یا اختلالات حسی که از توزیع ریشهٔ عصب پیروی می‌کنند (شکل‌های ۲-۳۱ و ۳-۳۱ را ببینید) از بین رفتن رفلکس‌ها
عصب محیطی	درد بخش میانی یا دیستال اندام ضعف[b] یا اختلالات حسی که از توزیع عصب پیروی می‌کنند (شکل‌های ۲-۳۱ و ۳-۳۱ را ببینید) توزیع اختلال حسی به‌صورت «جوراب یا دستکش» از بین رفتن رفلکس‌ها
پیوستگاه عصبی- عضلانی	ضعف دوطرفه از جمله در صورت (افتادگی پلک، دوبینی، دیسفاژی) و بخش پروگزیمال اندام‌ها افزایش ضعف به‌دنبال فعالیت سالم ماندن حس
عضله	ضعف دیستال یا پروگزیمال دوطرفه سالم ماندن حس

[a] ضعف به‌همراه سایر اختلالاتی که الگوی «نورون حرکتی فوقانی» دارند، یعنی اسپاستیسیته، ضعف بیشتر در اکستانسورها در مقایسه با فلکسورها در اندام تحتانی، و هیپررفلکسی.

[b] ضعف به‌همراه سایر اختلالاتی که الگوی «نورون حرکتی تحتانی» دارند، یعنی شلی و هیپورفلکسی.

۴۳۸e معاینهٔ غربالگرانهٔ نورولوژیک

Daniel H. Lowenstein

این فصل صرفاً دیجیتالی بوده، و در DVD همراه با این کتاب و نیز در پایگاه اینترنتی Access Medicin/Harrison's Online، و در کتاب الکترونیکی و ویراست‌های «app» از نوزدهمین ویراست اصول طب داخلی هاریسون قابل دسترس است.

دانش معاینهٔ نورولوژیک پایه، نوعی مهارت بالینی ضروری است. معاینهٔ غربالگرانهٔ نورولوژیک ساده- ارزیابی وضعیت ذهنی، اعصاب جمجمه‌ای، دستگاه حرکتی، دستگاه حسی، هماهنگی، و راه‌رفتن- را می‌توان به‌نحوی قابل اعتماد، ظرف مدت ۳ تا ۵ دقیقه انجام داد. اگرچه اجزای معاینهٔ نورولوژیک ممکن است در ابتدای امر دلهره‌آور به‌نظر برسند، ولی مهارت‌های مربوطه معمولاً به‌سرعت و با تکرار و تمرین ارتقا می‌یابند. در این ویدئو، تکنیک انجام معاینه‌ای ساده و کارآمد ارائه شده است.

۴۳۹e اطلس ویدئویی معاینهٔ نورولوژیک کامل

Martin A. Samuels

این فصل صرفاً دیجیتالی بوده، و در DVD همراه با این کتاب و نیز در پایگاه اینترنتی Access Medicin/Harrison's Online، و در کتاب الکترونیکی و ویراست‌های «app» از نوزدهمین ویراست اصول طب داخلی هاریسون قابل دسترس است.

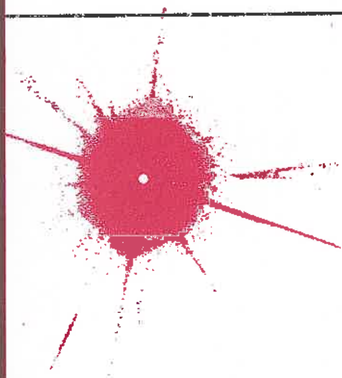
معاینهٔ نورولوژیک جامع، ابزاری غیر قابل جایگزینی برای تشخیص کارآمد اختلالات نورولوژیک است. تسلط کامل بر جزئیات آن، مستلزم آگاهی از آناتومی و فیزیولوژی دستگاه عصبی طبیعی و نیز تجربهٔ شخصی در انجام معاینات منظم و نظام‌مند بر روی تعداد پرشماری از بیماران و افراد سالم است. معاینهٔ نورولوژیک در دستان پزشکان بزرگ، به نوعی زیبایی تبدیل می‌شود که همان جوهرهٔ هنر طب است. در این ویدئو، رایج‌ترین اجزای مورد استفادهٔ معاینه به‌تفصیل ارائه شده و در آن، به ویژه بر اجزایی تأکید شده است که بیشترین کارایی را در ارزیابی مشکلات نورولوژیک شایع دارند.

٤٤٠e تصویربرداری عصبی در اختلالات نورولوژیک

William P. Dillon

این فصل صرفاً دیجیتالی بوده، و در DVD همراه با این کتاب و نیز در پایگاه اینترنتی Access Medicin/Harrison's Online، و در کتاب الکترونیکی و ویراست‌های «app» از نوزدهمین ویراست اصول طب داخلی هاریسون قابل دسترس است.

پزشکان در مراقبت از بیماران دچار علایم نورولوژیک، با گزینه‌های تصویربرداری بسیار پرشماری روبرو است، از جمله سی‌تی‌اسکن، سی‌تی‌آنژیوگرافی (CTA)، سی‌تی خونرسانی (pCT)، تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MR)، MR آنژیوگرافی (MRA)، MRI عملکردی (fMRI)، MR اسپکتروسکوپی (MRS)، MR نوروگرافی (MRN)، تصویربرداری با انتشار و کشش انتشاری، تصویربرداری MR با روش مبتنی بر حساسیت (SWI)، MR با نشان چرخش شریانی (ASL)، و MRI خونرسانی (pMRI). به‌علاوه، تعداد فزاینده‌ای از شیوه‌های تشخیص عصبی مداخله‌ای در دسترس هستند، از جمله آمبولیزاسیون با کاتتر آنژیوگرافی، مارپیچ‌گذاری، و گذاردن استنت در ساختمان‌های عروقی، و نیز شیوه‌های تشخیصی و مداخله‌ای ستون فقرات مانند دیسکوگرافی، تزریق به‌داخل ریشهٔ عصب و اپیدورا از طریق سوراخ بین مهره‌ای و از طریق لامینا، و برچسب‌های خونی. CTA چند- شناساگر (MDCTA) و MRA با تزریق گادولینیوم، سبب باریک‌تر شدن اندیکاسیون‌های آنژیوگرافی متداول شده‌اند، که امروزه برای بیمارانی نگه‌داشته می‌شود که در آنها، جزئیات عروق کوچک برای تشخیص ضروری بوده و یا درمان مداخله‌ای هم‌زمان برای آنها برنامه‌ریزی شده است.



بخش پنجم

بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی

۴۴۵ تشنج و صرع

Daniel H. Lowenstein

تشنج (برگرفته از واژهٔ لاتین *sacire* به‌معنی «در اختیار گرفتن مالکیت چیزی»)، عبارت است از رویدادی حمله‌ای ناشی از فعالیت نورونی همزمان یا بیش از حد غیر طبیعی در مغز. این فعالیت مغزی غیر طبیعی بسته به نحوهٔ توزیع انرژی تخلیه شده، می‌تواند تظاهراتی گوناگون داشته باشد- از فعالیت تشنجی چشمگیر گرفته تا پدیده‌هایی تجربی که به‌سهولت توسط ناظر خارجی قابل تشخیص نیستند. اگرچه عوامل گوناگونی بر میزان بروز و شیوع تشنج تأثیر می‌گذارند، حدود ۵ تا ۱۰ درصد از جمعیت دچار حداقل یک تشنج خواهند شد، که بالاترین میزان بروز در اوایل دوران کودکی و اواخر دوران بزرگسالی دیده می‌شود.

معنای واژهٔ *تشنج* باید به‌دقت از معنای واژهٔ صرع افتراق داده شود. صرع، وضعیتی را توصیف می‌کند که در آن، فرد دچار تشنج‌های مکرر ناشی از نوعی فرآیند زمینه‌ای مزمن می‌شود. این تعریف، بیانگر آن است که فرد مبتلا به یک تشنج منفرد یا تشنج‌های راجعهٔ ناشی از شرایط قابل اصلاح یا قابل اجتناب، لزوماً به صرع مبتلا نیست. صرع بیشتر از آنکه بر یک مقولهٔ بیماری واحد دلالت داشته باشد، به نوعی پدیدهٔ بالینی اشاره دارد، زیرا شکل‌های پرشمار و علل پرشماری برای صرع وجود دارند. مع‌هذا، از علل پرشمار صرع، *سندرم‌های صرع* گوناگونی نیز وجود دارند که در آنها، علایم بالینی و آسیب‌شناختی مربوطه، متمایز بوده و از علت زمینه‌ای خاصی حکایت دارند.

اگر تعریف صرع را دو یا چند تشنج غیر برانگیخته در نظر بگیریم، میزان بروز صرع حدود ۰/۳ تا ۰/۵ درصد در جمعیت‌های مختلف در سرتاسر جهان بوده، و میزان شیوع صرع نیز ۵ تا ۳۰ نفر در هر ۱۰۰۰ نفر برآورد شده است.

طبقه‌بندی تشنج

برای متمرکز کردن رویکرد تشخیصی بر عللی خاص، انتخاب درمان مناسب، و فراهم آوردن اطلاعات بالقوه حیاتی دربارهٔ پیش‌آگهی، تعیین نوع تشنجی که رخ داده، الزامی است. کمیسیون طبقه‌بندی و واژه‌شناسی وابسته به لیگ بین‌المللی ضد صرع (ILAE) در حدفاصل بین سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۹، رویکردی روزآمد را نسبت به طبقه‌بندی تشنج ارائه داده است **(جدول ۱-۴۴۵)**. این سیستم، بر پایهٔ علایم بالینی تشنج و یافته‌های الکتروانسفالوگرافیک مربوطه استوار است. در این نظام طبقه‌بندی، سایر ویژگی‌های بالقوه متمایز مانند سبب‌شناسی یا سوبسترای سلولی درنظر گرفته نمی‌شوند، هرچند که این روند در آینده و با روشن شدن مطالب بیشتری دربارهٔ سازوکارهای پاتوفیزیولوژیک زیربنای انواع خاص تشنج، بی‌تردید دستخوش تغییر خواهد شد.

جدول ۱-۴۴۵ طبقه‌بندی تشنج

۱. تشنج کانونی
(که می‌توان آن را با توجه به وجود علایم حرکتی، حسی، خودمختار، شناختی، و غیره، بیشتر توصیف کرد)
۲. تشنج منتشر
الف. غیاب
تیپیک
غیر تیپیک
ب. تونیک- کلونیک
ج. کلونیک
د. تونیک
ه. آتونیک
و. میوکلونیک
۳. می‌تواند کانونی، منتشر، یا نامشخص باشد
اسپاسم‌های صرعی

یک اصل بنیادین آن است که تشنج می‌تواند کانونی یا منتشر باشد. *تشنج کانونی* از درون شبکه‌های محدود به یک نیمکرهٔ مغزی نشأت می‌گیرد (توجه داشته باشید که عبارت *تشنج ناقص* دیگر مورد استفاده قرار نمی‌گیرد). *تشنج منتشر* از درون شبکه‌هایی نشأت می‌گیرد که در سرتاسر هر دو نیمکرهٔ مغزی توزیع شده‌اند و به‌سرعت نیز این شبکه‌ها را فرا می‌گیرد. تشنج کانونی معمولاً با اختلالات ساختمانی مغز همراه است. در نقطهٔ مقابل، تشنج منتشر می‌تواند از اختلالات سلولی، بیوشیمیایی، یا ساختمانی نشأت گیرد که توزیع گسترده‌تری دارند. مع‌هذا در هر دسته، موارد استثنای روشنی نیز وجود دارند.

تشنج کانونی

تشنج کانونی از شبکه‌ای نورونی نشأت می‌گیرد که یا به‌طور متمایز در یک نیمکرهٔ مغزی قرار دارد و یا آنکه توزیع گسترده‌تری داشته ولی همچنان در نیمکرهٔ مربوطه قرار دارد. در نظام طبقه‌بندی جدید، دو زیرگروه «تشنج کانونی ساده» و «تشنج کانونی پیچیده» حذف شده، ولی می‌توان آنها را بسته به وجود اختلال شناختی، تحت عنوان تشنج کانونی با یا بدون علایم بدشناختی توصیف کرد. تشنج کانونی می‌تواند به تشنج منتشر نیز تبدیل شود. این مقوله در گذشته *تشنج کانونی توأم با انتشار ثانویه* نام داشت، ولی نظام جدید بر توصیف‌های اختصاصی از نوع تشنج منتشری استوار است که از تشنج کانونی نشأت می‌گیرد.

در بیماران مبتلا به تشنج کانونی، الکتروانسفالوگرام (EEG) بین تشنج‌ها اغلب طبیعی بوده و یا ممکن است تخلیه‌هایی مختصر به‌نام *نیزه‌های صرعی- شکل* یا *امواج تیز* را نشان دهد. از آنجایی‌که تشنج کانونی می‌تواند از بخش میانی قطعهٔ گیجگاهی یا بخش تحتانی قطعهٔ پیشانی (یعنی مناطق دور از پوست سر) نشأت گیرد، EEG ثبت شده در حین تشنج ممکن است نتواند محل دقیق خاستگاه آن را نشان دهد. معهذا، کانون تشنج اغلب با استفاده از الکترودهای شب‌پره‌ای یا الکترودهای درون‌جمجمه‌ای که با عمل جراحی تعبیه می‌شوند، شناسایی می‌شود.

تشنج کانونی بدون علایم بدشناختی

تشنج کانونی می‌تواند بدون مختل کردن شناخت، سبب ایجاد علایم حرکتی، حسی، خودمختار، یا روانی شود. برای مثال، بیماری که دچار تشنج حرکتی کانونی نشأت گرفته از قشر حرکتی اولیهٔ سمت راست و واقع در نزدیکی منطقهٔ کنترل‌کنندهٔ حرکت دست می‌شود، متوجه آغاز حرکات غیر ارادی دست سمت مقابل یعنی دست چپ خواهد شد. این حرکات نوعاً کلونیک (یعنی حرکات تکراری فلکسیون/ اکستانسیون) با فرکانس حدود ۲ تا ۳ هرتز هستند؛ البته وضعیت تونیک خالص نیز ممکن است مشاهده شود. از آنجایی‌که ناحیهٔ قشری کنترل‌کنندهٔ حرکت دست، درست در مجاورت ناحیهٔ ابراز احساسات چهره قرار دارد، این تشنج ممکن است سبب ایجاد حرکات غیر طبیعی صورت به‌طور همزمان با حرکات دست نیز بشود. EEG ثبت شده با استفاده از الکترودهای پوست سر در حین تشنج (یعنی EEG حین تشنج) ممکن است تخلیه‌هایی غیر طبیعی در ناحیهٔ بسیار محدودی بر روی منطقهٔ مربوطه از قشر مغز را نشان دهد، البته مشروط بر آنکه کانون تشنج، تحدب مغزی را شامل شود. معهذا، فعالیت تشنجی که در ساختمان‌های عمیق‌تر مغزی رخ می‌دهند، گاهی با EEG استاندارد شناسایی نشده و برای شناسایی آن ممکن است لازم باشد از الکترودهای درون‌جمجمه‌ای استفاده شود.

سه ویژگی دیگر تشنج حرکتی کانونی را باید یادآور شویم. نخست آنکه، در برخی بیماران، این حرکات حرکتی غیر طبیعی ممکن است در ناحیهٔ بسیار محدودی مانند انگشتان آغاز شده و به‌تدریج (و ظرف مدت چند ثانیه تا چند دقیقه) پیشرفت کرده و بخش بزرگ‌تری از اندام مربوطه را مبتلا سازند. این پدیده، که توسط هاگلینگز جکسون شرح داده شده و «رژهٔ جکسونی» نامیده می‌شود، بیانگر گسترش فعالیت تشنجی در طول ناحیه‌ای از قشر حرکتی است که به‌طور پیشرونده‌ای بر وسعت آن افزوده می‌شود. دوم آنکه، بیماران ممکن است پارزی موضعی (فلج تاد) را به‌مدت چند دقیقه تا چندین ساعت پس از تشنج، در ناحیهٔ مبتلا تجربه کنند. سوم آنکه، در مواردی نادر، تشنج ممکن است چند ساعت یا چند روز ادامه یابد. این وضعیت که *صرع ناقص پیوسته* نامیده می‌شود، اغلب به درمان‌های طبی پاسخ نمی‌دهد.

تشنج کانونی می‌تواند به‌صورت تغییراتی در حس پیکری (مانند پارستزی)، دید (نور چشمک‌زن یا توهم شکل‌گرفته)، تعادل (حس اُفتادن یا سرگیجه)، یا عملکرد خودمختار (گُرگرفتگی، تعریق، سیخ شدن موها) تظاهر کند. تشنج کانونی نشأت گرفته از قشر گیجگاهی یا پیشانی ممکن است سبب تغییراتی را نیز در شنوایی، بویایی، یا سایر عملکردهای قشری عالی‌تر (علایم روانی) پدید آورد، از جمله حس بوهای غیر عادی و شدید (مانند بوی سوختن لاستیک یا نفت) یا صداهای غیر عادی و شدید (صداهای خام یا بسیار پیچیده) یا حسی در اپیگاستر که از معده یا قفسهٔ سینه نشأت گرفته و به سر می‌رسد. برخی بیماران، حس‌هایی درونی و غیر عادی را توصیف می‌کنند، مانند ترس، حس تغییری قریب‌الوقوع، جدایی، گسست از خویشتن، آشناپنداری، یا خطاهای حسی مبنی بر اینکه اجسام در حال کوچک‌شدن (میکروپسی) یا بزرگ‌شدن (ماکروپسی) هستند. این رویدادهای «درونی» ذهنی که مستقیماً توسط شخص دیگری قابل مشاهده نیستند، *پیش‌درآمد* نامیده می‌شوند.

تشنج کانونی همراه با علایم بدشناختی تشنج کانونی می‌تواند با اختلال موقت در توانایی بیمار در حفظ تماس طبیعی با محیط اطراف خود نیز همراه باشد. بیمار در حین تشنج نمی‌تواند پاسخ مناسبی به فرامین دیداری یا کلامی ارائه داده و یادآوری یا آگاهی وی از مرحلهٔ تشنجی، مختل است. تشنج اغلب با پیش‌درآمد آغاز می‌شود (یعنی تشنج کانونی بدون اختلال شناختی) که برای هر بیمار، جنبهٔ قالبی (کلیشه‌ای) دارد. آغاز مرحلهٔ تشنجی، اغلب نوعی خیرگی بدون‌حرکت یا توقف رفتاری ناگهانی است، که نشانگر آغاز دورهٔ اختلال در آگاهی است. توقف رفتاری معمولاً با *خودکاری* همراه است، که عبارت است از رفتار خودکار و غیر ارادی که طیف گسترده‌ای از تظاهرات را به‌همراه دارد. خودکاری می‌تواند شامل رفتارهایی بسیار پایه مانند جویدن، ملچ و ملوچ کردن با لب‌ها، بلعیدن، یا حرکات «کندن» با دست‌ها بوده و یا رفتارهایی ماهرانه‌تر مانند نشان دادن هیجان یا دویدن را در بر گیرد. بیمار مبتلا معمولاً پس از تشنج دچار سردرگمی بوده، و گذار تا بازیابی کامل هشیاری می‌تواند از چند ثانیه تا یک ساعت به‌طول انجامد. در معاینهٔ بلافاصله پس از تشنج ممکن است فراموشی پیش‌گستر و یا در مواردی که نیمکرهٔ غالب مغزی درگیر است، آفازی پس از تشنج دیده شود.

طیف رفتارهای بالینی بالقوه‌ای که با تشنج کانونی مرتبط هستند، به‌قدری گسترده است که باید پیش از رسیدن به این نتیجه‌گیری که دوره‌های قالبی رفتار نامعمول یا عجیب و غریب، ناشی از فعالیت تشنجی نیستند، احتیاط فراوانی را پیشه کرد. در چنین مواردی، انجام بررسی‌های بیشتر و دقیق EEG می‌تواند مفید واقع شود.

گسترش تشنج کانونی و تبدیل آن به تشنج منتشر

تشنج کانونی می‌تواند گسترش یافته و هر دو نیمکرهٔ مغزی را درگیر سازد و تشنج منتشر را پدید آورد که معمولاً از نوع تونیک- کلونیک است (و در ادامه شرح داده خواهد شد). این گسترش اغلب به‌دنبال تشنج‌های کانونی نشأت گرفته از کانونی در قطعهٔ پیشانی مشاهده می‌شود، ولی می‌تواند با تشنج‌های کانونی رخ داده در هر جای دیگری از مغز نیز همراه باشد. افتراق دادن تشنج کانونی‌ای که گسترش یافته و به تشنج منتشر تبدیل می‌شود، اغلب از تشنج تونیک- کلونیک اولیه و با آغاز منتشر دشوار است، زیرا ناظران، معمولاً بر مرحلهٔ تشنجی منتشر تشنج تأکید می‌ورزند که جنبهٔ نمایشی بیشتری دارد، و لذا علایم کانونی و خفیف‌تری که در آغاز تشنج وجود دارند را نادیده می‌انگارند. معهذا، در اغلب موارد، آغاز کانونی، به‌لحاظ بالینی مشهود نبوده و فقط از طریق بررسی دقیق EEG شناسایی می‌شود. مع‌الوصف، افتراق بین این دو مقوله بسیار مهم است، زیرا ممکن است تفاوت‌های چشمگیری در ارزیابی و درمان صرع‌های همراه با تشنج کانونی و صرع‌های همراه با تشنج منتشر وجود داشته باشند.

تشنج منتشر

پژوهشگران معتقدند تشنج منتشر از نقطه‌ای در داخل مغز نشأت گرفته، ولی بلافاصله و به‌سرعت شبکه‌های نورونی هر دو نیمکرهٔ مغزی را درگیر می‌سازند. چندین نوع از تشنج‌های منتشر، ویژگی‌هایی دارند که آنها را در دسته‌هایی متمایز قرار داده و تشخیص بالینی آنها را ساده‌تر می‌سازند.

تشنج غیاب معمول وجوه مشخصهٔ تشنج غیاب معمول، شامل از دست رفتن هشیاری به‌مدت کوتاه و بدون از دست رفتن کنترل وضعیت بدن هستند. تشنج معمولاً فقط چند ثانیه به‌طول می‌انجامد، هشیاری به‌همان ناگهانی که از دست رفته بود، باز می‌گردد، و هیچ‌گونه سردرگمی پس از تشنج وجود ندارد. اگرچه از دست رفتن هشیاری به‌مدت کوتاه ممکن است به‌لحاظ بالینی مشهود نبوده یا تنها تظاهر تخلیهٔ تشنجی باشد، ولی تشنج غیاب معمولاً با نشانه‌های حرکتی دوطرفه و خفیفی مانند پلک زدن سریع، حرکات جویدن، یا حرکات کلونیک با دامنهٔ کوتاه در دست‌ها همراه است.

تشنج غیاب معمول با گروهی از صرع‌های ژنتیکی همراه است که معمولاً در دوران کودکی (سنین ۴ تا ۸ سالگی) یا اوایل دوران نوجوانی آغاز شده و نوع اصلی تشنج را در ۱۵ تا ۲۰ درصد کودکان مبتلا به صرع تشکیل می‌دهد. این تشنج می‌تواند صدها بار در روز رخ داده، ولی کودک مبتلا ممکن است از وجود آنها آگاه بوده یا نتواند وجود آنها را به اطرافیان خود گوشزد کند. از آنجایی‌که نشانه‌های بالینی این تشنج، خفیف هستند، به‌ویژه برای والدینی که ممکن است هیچ‌گونه تجربهٔ قبلی در زمینهٔ تشنج نداشته باشند، جای شگفتی نیست که نخستین نشانهٔ راهنما برای صرع غیاب، اغلب «رؤیاپردازی»

روزانه و کاهش عملکرد تحصیلی باشد که توسط معلم شناسایی می‌شود.

شاه‌علامت الکتروفیزیولوژیک تشنج غیاب معمول، عبارت است از تخلیهٔ منتشر و متقارن نیزه- و- موج ۳ هرتزی که به‌ناگهان آغاز شده و پایان می‌یابد و بر روی زمینهٔ EEG طبیعی سوار می‌شود. دوره‌هایی از تخلیهٔ نیزه- و- موج که بیش از چند ثانیه به‌طول می‌انجامند، معمولاً با نشانه‌های بالینی مطابقت داشته، ولی EEG مربوطه اغلب دوره‌های کوتاه‌مدت بسیار پرشمارتری از فعالیت قشری غیر طبیعی را در مقایسه با آنچه به‌لحاظ بالینی تصور می‌شود، نشان می‌دهد. هیپرونتیلاسیون معمولاً سبب برانگیختن این تخلیه‌های الکتروگرافیک و حتی خودِ تشنج شده و در هنگام ثبت EEG به‌طور متداول مورد استفاده قرار می‌گیرد.

تشنج غیاب غیرمعمول

تشنج غیاب غیر معمول دارای ویژگی‌هایی است که هم به‌لحاظ بالینی و هم به‌لحاظ الکتروفیزیولوژی، با تشنج غیاب معمول تفاوت دارند. برای مثال، از دست رفتن هشیاری معمولاً طولانی‌تر بوده و آغاز و پایانی کمتر ناگهانی دارد، و تشنج مربوطه نیز با نشانه‌های حرکتی مشهودتری همراه است که می‌تواند شامل علایم کانونی یا موجود در یک سمت باشد. در EEG، الگوی منتشر و آهستهٔ نیزه- و- موج با فرکانس حداکثر ۲/۵ بار در ثانیه به‌همراه فعالیت‌های غیر طبیعی دیگری دیده می‌شود. تشنج غیاب غیر معمول، معمولاً با اختلالات ساختمانی منتشر یا چندکانونی مغز همراه بوده و لذا ممکن است با سایر نشانه‌های اختلال عملکرد نورولوژیک مانند عقب‌ماندگی ذهنی همراه باشد. به‌علاوه، این تشنج در مقایسه با تشنج غیاب معمول، کمتر به درمان با داروهای ضد تشنج پاسخ می‌دهد.

تشنج تونیک- کلونیک منتشر

تشنج تونیک- کلونیک با شروع منتشر، نوع اصلی تشنج در قریب به ۱۰ درصد از تمامی افراد مبتلا به صرع است؛ ضمن آنکه شایع‌ترین نوع تشنج ناشی از اختلالات متابولیک بوده و لذا در شرایط بالینی بسیار پرشماری دیده می‌شوند. این تشنج معمولاً به‌طور ناگهانی و بدون هشدار آغاز می‌شود، هرچند برخی بیماران در ساعات منتهی به تشنج، علایمی مقدماتی مبهمی را توصیف می‌کنند. این پیش‌درآمد، از پیش‌درآمد قالبی همراه با تشنج کانونی که به‌حالت منتشر درمی‌آید، متمایز است. مرحلهٔ ابتدایی این تشنج معمولاً انقباض تونیک عضلات در سرتاسر بدن است که شماری از ویژگی‌های کلاسیک این رویداد را توجیه می‌کند. انقباض تونیک عضلات بازدم و حنجره در همان آغاز تشنج سبب ایجاد نالهٔ بلند یا «گریهٔ تشنجی» خواهد شد. تنفس مختل شده، ترشحات در حلق دهانی جمع شده، و سیانوز ایجاد می‌شود. انقباض عضلات آرواره می‌تواند سبب گازگرفتن زبان شود. افزایش چشمگیر تون سمپاتیک سبب افزایش تعداد ضربان قلب، فشار خون، و اندازهٔ مردمک می‌شود. پس از ۱۰ تا ۲۰ ثانیه، مرحلهٔ تونیک تشنج معمولاً به مرحلهٔ کلونیک تبدیل می‌شود که در اثر سوار شدن دوره‌هایی از آرمیدگی عضلانی بر روی انقباض تونیک عضلات ایجاد می‌گردد. دوره‌های آرمیدگی به‌طور پیشرونده و تا پایان مرحلهٔ تشنج افزایش می‌یابند، که معمولاً بیش از ۱ دقیقه نیز به‌طول نمی‌انجامند. وجه مشخصهٔ مرحلهٔ پس از تشنج، عبارت است از عدم پاسخ‌دهی، شلی عضلات، و ترشح بیش از حد بزاق که می‌تواند سبب تنفس با خِرخِر و انسداد ناقص راه هوایی شود. در این لحظه ممکن است بی‌اختیاری ادرار یا مدفوع رخ دهد. بیماران معمولاً ظرف مدت چند دقیقه تا چند ساعت، هشیاری خود را به‌تدریج بازمی‌یابند، و در حین این دورهٔ گذار، معمولاً دوره‌ای از سردرگمی پس از تشنج وجود دارد. بیماران متعاقباً از سردرد، خستگی، و درد عضلات شکایت دارند که می‌تواند تا چندین ساعت به‌طول انجامد. در بیماران مبتلا به تشنج طولانی یا بیماری زمینه‌ای دستگاه عصبی مرکزی (CNS) مانند آتروفی مغزی ناشی از الکل، طول مدت اختلال هشیاری در مرحلهٔ پس از تشنج می‌تواند بسیار طولانی (یعنی چندین و چند ساعت) باشد.

در EEG تهیه شده در حین مرحلهٔ تونیک تشنج، افزایش پیشروندهٔ فعالیت سریع منتشر با ولتاژ پایین و متعاقباً تخلیه‌های چند- نیزه‌ای منتشر با دامنهٔ بالا دیده می‌شود. در مرحلهٔ کلونیک، فعالیت با دامنهٔ بالا نوعاً توسط امواج آهسته قطع می‌شوند تا الگوی نیزه- و- موج پدید آید. در EEG پس از تشنج، آهسته‌شدن به‌صورت منتشر دیده می‌شود که به‌تدریج و با بیدار شدن بیمار، برطرف می‌شود.

تشنج تونیک- کلونیک منتشر، دارای چند نوع متفاوت است، از جمله تشنج تونیک خالص و تشنج کلونیک خالص. در اینجا لازم است اختصاصاً از تشنج تونیک کوتاه‌مدتی که فقط چند ثانیه به‌طول می‌انجامد، یاد شود، زیرا معمولاً با سندرم‌های

صرعی خاصی همراه است که فنوتیپ‌های تشنجی مختلطی دارند، مانند سندرم لنوکس- گشتاوت (که در ادامه شرح داده خواهد شد).

تشنج آتونیک وجه مشخصهٔ تشنج آتونیک، همانا از دست رفتن ناگهان تونوسیتهٔ عضلانی وضعیت بدن است که ۱ تا ۲ ثانیه به‌طول می‌انجامد. هشیاری به‌مدت کوتاهی مختل شده، ولی معمولاً هیچ‌گونه سردرگمی پس از تشنج وجود ندارد. تشنج بسیار کوتاه‌مدت ممکن است فقط اُفتادگی سریع سر یا حرکت سر به‌نشانهٔ تأیید را سبب شود، درحالی‌که تشنج طولانی‌تر سبب خواهد شد که بیمار دچار کولاپس شود. این امر می‌تواند بسیار خطرناک باشد، زیرا سقوط فرد، با خطر چشمگیر آسیب مستقیم به سر همراه است. در EEG، تخلیه‌های کوتاه‌مدت و منتشر نیزه- و- موج دیده می‌شوند که بلافاصله پس از آنها، امواج آهستهٔ منتشری دیده می‌شوند که با از دست رفتن تونوسیتهٔ عضلانی همراه هستند. تشنج آتونیک نیز همانند تشنج تونیک خالص، معمولاً در ارتباط با سندرم‌های صرعی شناخته‌شده دیده می‌شوند.

تشنج‌های میوکلونیک میوکلونوس نوعی انقباض عضلانی ناگهانی و کوتاه‌مدت است که می‌تواند بخشی از بدن یا کل بدن را دربرگیرد. نوعی شکل فیزیولوژیک شایع و طبیعی از میوکلونوس، عبارت است از حرکت پرشی ناگهانی که در هنگام به‌خواب‌رفتن مشاهده می‌شود. میوکلونوس بیمارگونه، بیشتر به‌همراه اختلالات متابولیک، بیماری‌های اضمحلالی دستگاه عصبی مرکزی، یا آسیب مغزی ناشی از آنوکسی دیده می‌شود (فصل ۳۳۰). اگرچه وجه تمایز دقیقی از سایر شکل‌های میوکلونوس وجود ندارد، ولی تشنج‌های میوکلونیک، رویدادهای صرعی حقیقی قلمداد می‌شوند، زیرا در اثر اختلال عملکرد قشری (و نه تحت‌قشری یا نخاعی) ایجاد می‌گردند. در EEG ممکن است تخلیه‌های نیزه- و- موج همزمان دوطرفه دیده شوند که با میوکلونوس همزمان هستند، هرچند که این تخلیه‌ها ممکن است توسط آرتیفکت ناشی از حرکت پوشیده شوند. تشنج میوکلونیک معمولاً همزمان با سایر شکل‌های تشنج منتشر وجود داشته، ولی ویژگی غالب صرع میوکلونیک نوجوانان هستند (که در ادامه شرح داده خواهد شد).

تشنج‌های غیر قابل طبقه‌بندی در حال حاضر

تمامی انواع تشنج را نمی‌توان کانونی یا منتشر نامید، و لذا باید تا هنگامی که شواهد بیشتر، طبقه‌بندی معتبری را برای‌شان امکان‌پذیر سازد، آنها را «غیر قابل طبقه‌بندی» نامید. *اسپاسم‌های صرعی*، نمونه‌هایی از این دست هستند، و وجه مشخصهٔ آنها عبارت است فلکسیون یا اکستانسیون پایدار کوتاه‌مدت که عمدتاً در عضلات پروگزیمال و از جمله عضلات تنه دیده می‌شوند. در EEG این بیماران، معمولاً هیپس‌آریتمی‌هایی دیده می‌شوند که عبارت‌اند از امواج آهستهٔ غول‌آسا و منتشر در زمینه‌ای پُرهرج و مرج از امواج تیز و نیزه‌های چندکانونی نامنظم. در حین اسپاسم بالینی، زمینهٔ EEG به‌شدت سرکوب می‌شود («پاسخ الکتریکی کاهشی»). در الکترومیوگرافی (EMG) نیز الگوی لوزی‌شکل متمایز دیده می‌شود که به افتراق اسپاسم‌ها از تشنج‌های میوکلونیک و تونیک کوتاه‌مدت کمک می‌کند. اسپاسم‌های صرعی عمدتاً در شیرخواران دیده شده و احتمالاً در اثر تفاوت‌های موجود در عملکرد نورونی و اتصالات آنها در دستگاه عصبی مرکزی نابالغ (در مقایسه با دستگاه عصبی مرکزی بالغ) ایجاد می‌شوند.

سندرم‌های صرعی

سندرم‌های صرعی، اختلالاتی هستند که در آنها، صرع ویژگی غالب بوده، و شواهد کافی (مثلاً شواهد حاصل از مشاهدات بالینی، EEG، رادیوگرافیک، یا ژنتیک) وجود دارند که نشان می‌دهند نوعی سازوکار زمینه‌ای مشترک در این میان نقش دارد. در زیر، فهرست سه سندرم صرعی مهم ارائه شده است؛ مثال‌های دیگری که دارای مبنای ژنتیک شناخته‌شده‌ای هستند، در جدول ۲-۴۴۵ نشان داده شده‌اند.

صرع میوکلونیک نوجوانان

صرع میوکلونیک نوجوانان (JME) نوعی اختلال تشنجی منتشر با علت ناشناخته است که در اوایل دوران نوجوانی ظاهر شده و معمولاً با حرکات پرشی میوکلونیک دوطرفه مشخص می‌شوند که ممکن است منفرد یا تکراری باشند. تشنج میوکلونیک، صبح‌هنگام و پس از برخاستن از خواب شایع‌تر بوده و محرومیت از خواب می‌تواند سبب برانگیختن آن شود. البته هشیاری فرد مبتلا حفظ می‌شود، مگر آنکه میوکلونوس مورد نظر، بسیار شدید باشد. بسیاری از بیماران، تشنج تونیک-

جدول ۲-۴۴۵ نمونه‌هایی از ژن‌های مرتبط با سندرم‌های صرعی*

ژن (لوکوس)	عملکرد ژن	سندرم بالینی	توضیحات
CHRNA4 (20q13.2)	زیرواحد گیرندهٔ استیل‌کولین نیکوتینی؛ جهش‌ها سبب ایجاد تغییراتی در جریان یون کلسیم از میان این گیرنده می‌شوند؛ این امر می‌تواند سبب کاهش میزان آزادسازی گابا در پایانه‌های پیش‌سیناپسی شود	صرع قطعهٔ پیشانی شبانهٔ اتوزومی غالب (ADNFLE)؛ آغاز در دوران کودکی؛ تشنج شبانهٔ کوتاه‌مدت با حرکات حرکتی بارز؛ اغلب به‌اشتباه، اختلال خواب اولیه تشخیص داده می‌شود	نادر است؛ نخستین بار در یک خانوادهٔ بزرگ استرالیایی شناسایی شد؛ در خانواده‌های دیگر، جهش‌هایی در *CHRNA2* یا *CHRNB2* یافت شده است، و به‌نظر می‌رسد در برخی خانواده‌ها، جهش‌هایی در لوکوس‌های دیگر وجود داشته باشند
KCNQ2 (20q13.3)	زیرواحدهای کانال پتاسیم وابسته به ولتاژ؛ جهش در نواحی منفذدار می‌تواند سبب کاهش ۲۰ تا ۴۰ درصدی در جریان‌های پتاسیم شود، که خود موجب اختلال در ریپلاریزاسیون خواهد شد	تشنج نوزادی خانوادگی خوش‌خیم (BFNS)؛ توارث اتوزومی غالب؛ آغاز در هفتهٔ نخست زندگی در شیرخوارانی که از سایر جهات طبیعی هستند؛ بهبود معمولاً طرف مدت چند هفته تا چند ماه؛ صرع بلندمدت در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد	نادر است؛ در خانواده‌های دیگر، جهش‌هایی در KCNQ3 یا معکوس‌شدگی در کروموزوم ۵ یافت شده است؛ شباهت در توالی و عملکرد با *KCNQ1* که جهش‌های آن سبب ایجاد سندرم QT طولانی و نوعی سندرم قلبی- شنوایی می‌شوند
SCN1A (2q24.3)	زیرواحد آلفا از نوعی کانال سدیمی وابسته به ولتاژ؛ جهش‌هایی متعدد، سبب تأثیر بر جریان‌های سدیم می‌شوند که سبب از بین رفتن عملکرد یا ایجاد عملکردی جدید می‌شود؛ به‌نظر می‌رسد که اثرات وارد بر شبکه، با بیان در سلول‌های تحریکی یا مهاری مرتبط باشند	صرع منتشر همراه با تشنج ناشی از تب (+FEFS)؛ توارث اتوزومی غالب؛ در میانهٔ سنی ۱ سالگی، با تشنج ناشی از تب تظاهر می‌کند که ممکن است تا بیش از ۶ سال ادامه یابد، و سپس انواع گوناگونی از تشنج دیده می‌شوند که ارتباطی با تب ندارند؛ سندرم‌های پرشمار دیگر، از جمله حدود ۸۰ درصد از بیماران دچار سندرم دراوت (صرع میوکلونیک شدید دوران شیرخوارگی) و برخی موارد از سندرم لنوکس- گستاوت	میزان بروز به طور قطعی مشخص نیست؛ +GEFS در خانواده‌های دیگر دارای جهش‌هایی در سایر زیرواحدهای کانال سدیم (*SCN2B* و *SCN2A*) و زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ (*GABRG2* و *GABRA1*) شناسایی شده است؛ ناهمگونی فنوتیپی چشمگیر در یک خانوادهٔ واحد، و از جمله در اعضایی از خانواده که فقط دچار تشنج ناشی از تب هستند
LGI1 (10q24)	ژن شمارهٔ ۱ غیر فعال شدهٔ گلیوم غنی از لوسین؛ قبلاً شواهدی دال بر نقش داشتن آن در پیشرفت تومور گلیومی وجود داشت؛ مطالعات اخیر، از تأثیر آن در ایجاد مدارهای گلوتاماترژیک در هیپوکامپ در دوران پس از تولد حکایت دارند	صرع ناقص اتوزومی غالب همراه با علایم شنوایی (ADPEAF)؛ شکلی از صرع نهان‌زاد بخش جانبی قطعهٔ گیجگاهی همراه با علایم شنوایی یا آفازی به‌عنوان تظاهر اصلی تشنج کانونی؛ سن شروع معمولاً بین ۱۰ تا ۲۵ سالگی است	تا ۵۰ درصد از خانواده‌های دارای حداقل دو فرد مبتلا به صرع نهان‌زاد دارای خاستگاه مشخص و همراه با علایم شنوایی شنجی، دارای جهش‌هایی بوده‌اند، که نشان می‌دهد حداقل یک ژن دیگر، ممکن است زمینهٔ این سندرم باشد

جدول ۲-۴۴۵ نمونه‌هایی از ژن‌های مرتبط با سندرم‌های صرعی[a] ـــ ادامه

ژن (لوکوس)	عملکرد ژن	سندرم بالینی	توضیحات
DEPDC5 (22q12.2)	کنش‌گاه Egl-10 و پلکسترین نامنظم حاوی پروتئین ۵؛ تأثیری مهاری بر فرآیندهای با واسطهٔ mTOR (هدف راپامایسین در پستانداران) مانند رشد و تکثیر سلولی دارد	صرع کانونی خانوادگی اتوزومی مغلوب دارای کانون‌های متغیر (FFEVF)؛ اعضای خانواده دارای تشنج‌هایی هستند که از نواحی قشری متفاوتی نشأت می‌گیرند؛ نتایج تصویربرداری عصبی معمولاً طبیعی بوده ولی ممکن است ناهنجاری‌هایی جزئی را نیز نشان دهد؛ در مطالعات اخیر، ارتباط آن با صرع خوش‌خیم همراه با نیزه‌های مرکزی- گیجگاهی نیز مطرح شده است	مطالعات انجام شده بر روی خانواده‌های دارای تعداد محدودی از اعضای مبتلا، وجود جهش را در قریب به ۱۲ درصد از خانواده‌ها نشان داده‌اند؛ لذا می‌توانند از علل نسبتاً شایع صرع‌های کانونی بدون خاستگاه مشخص و دارای اساس ژنتیک مشکوک باشد
CSTB (21q22.3)	سیستاتین B، نوعی مهارکنندهٔ پروتئاز سیستئین غیر کاسپازی؛ پروتئین طبیعی می‌تواند با مهار کاسپازها به‌طور مستقیم یا غیر مستقیم (از طریق کاتپسین‌ها)، یا با کنترل پروتئولیز، سبب مهار آپوپتوز نورونی شود	صرع میوکلونوس پیشرونده (PME) (بیماری آنوریخت-لاندبورگ)؛ توارث اتوزومی مغلوب؛ سن شروع بین ۶ تا ۱۵ سالگی؛ تشنج میوکلونیک، آتاکسی، و اختلال شناخت پیشرونده؛ در مغز، اضمحلال نورونی دیده می‌شود	در مجموع نادر بوده، ولی در فنلاند و کشورهای عرب مدیترانه نسبتاً شایع است (بیش از ۱ در ۲۰۰۰۰)؛ نقش دقیق سیستاتین B در بیماری انسانی نامشخص است، هرچند که موش‌های دارای جهش‌های صفر در سیستاتین B، به سندرم مشابهی مبتلا می‌شوند
EPM2A (6q24)	لافورین، که نوعی تیروزین فسفاتاز پروتئین (PTP) است؛ در متابولیسم گلیکوژن نقش داشته و ممکن است فعالیت ضد آپوپتوزی داشته باشد	صرع میوکلونوس پیشرونده (بیماری لافورا)؛ توارث اتوزومی مغلوب؛ سن شروع ۶ تا ۱۹ سالگی؛ مرگ ظرف مدت ۱۰ سال؛ اضمحلال مغز همراه با اجسام انکلوزیونی درون‌سلولی پلی‌گلوکوزان در اعضای متعدد	شایع‌ترین PME در جنوب اروپا، خاور میانه، شمال آفریقا، و شبه‌قارهٔ هند؛ ناهمگونی ژنتیک؛ هنوز مشخص نیست که آیا فنوتیپ تشنج، ناشی از اضمحلال است یا اثرات مستقیم بیان غیر طبیعی لافورین
Doublecortin (Xq21-24)	*دابل‌کورتین*، که عمدتاً در قطعات پیشانی بیان می‌شود؛ مستقیماً پلیمریزاسیون و دسته‌شدن ریزلوله‌ها را تنظیم می‌کند	لیسنسفالی کلاسیک همراه با تشنج و عقب‌ماندگی ذهنی شدید در جنس مذکر؛ هتروتوپی نوار تحت‌قشری همراه با یافته‌های خفیف‌تر در جنس مؤنث (احتمالاً در اثر غیر فعال‌شدن کروموزوم X به‌صورت تصادفی)؛ غالب وابسته به X	نسبتاً نادر ولی با میزان بروز نامشخص؛ اخیراً به برکت تکنیک‌های تصویربرداری بهتر، اطلاعات دقیق‌تری به‌دست آمده است؛ ارتباط بین اختلال در مهاجرت و فنوتیپ تشنج نامشخص است

[a] پنج سندرم نخست مندرج در این جدول (ADNFLE, BFNC, GEFS+, ADPEAF, FFEVF)، مثال‌هایی از صرع‌های نهان‌زاد همراه با جهش‌های ژنی شناخته‌شده هستند. سه سندرم آخر، مثال‌هایی از اختلالات مندلی متعددی هستند که در آنها، تشنج بخشی از فنوتیپ مربوطه است.

علایم اختصاری: گابا، گاما- آمینوبوتیریک اسید؛ PME، صرع میوکلونوس پیشرونده.

کلونیک منتشر را نیز تجربه می‌کنند، و تا یک‌سوم بیماران دچار تشنج غیاب هستند. اگرچه بهبود کامل نسبتاً ناشایع است، ولی این تشنج معمولاً پاسخ خوبی به داروهای ضد تشنج مناسب را نشان می‌دهد. در اغلب موارد، سابقهٔ خانوادگی صرع وجود داشته، و مطالعات انجام شده در زمینهٔ روابط ژنتیک، علت چند-ژنی را برای این تشنج مطرح می‌کنند.

سندرم لنوکس- گشتاوت

سندرم لنوکس- گشتاوت در کودکان رخ داده و با استفاده از سه‌گانهٔ زیر تعریف می‌شود: (۱) انواع متعددی از تشنج (معمولاً شامل تشنج تونیک- کلونیک منتشر، آتونیک، و تشنج غیاب غیر معمول)؛ (۲) EEG که تخلیه‌های نیزه- و- موج آهسته (کمتر از ۳ هرتز) و انواع گوناگونی از اختلالات دیگر را نشان می‌دهد؛ و (۳) اختلال در عملکرد شناختی در اکثر موارد (ولی نه در همهٔ آنها). سندرم لنوکس- گشتاوت با بیماری یا اختلال دستگاه عصبی مرکزی ناشی از عللی گوناگون همراه است، که از جملهٔ این علل می‌توان به جهش‌های *نوپدید*، اختلالات رشد و نموی، هیپوکسی/ ایسکمی حوالی زایمانی، تروما، عفونت، و سایر ضایعات اکتسابی اشاره کرد. ماهیت چند- عاملی از سندرم، نشان می‌دهد که نوعی پاسخ غیر اختصاصی مغز نسبت به آسیب نورونی منتشر است. متأسفانه، بسیاری از بیماران به‌دلیل بیماری CNS زمینه‌ای و پیامدهای جسمی و روانی- اجتماعی صرع شدیدی که به‌خوبی کنترل نمی‌شود، دارای پیش‌آگهی نامطلوبی هستند.

سندرم صرع بخش مزیال (مرکز- سوی) قطعهٔ گیجگاهی

سندرم صرع بخش مزیال (مرکز- سوی) قطعهٔ گیجگاهی (MTLE) شایع‌ترین سندرم مرتبط با تشنج کانونی همراه با علایم بدشناختی بوده و مثالی است از نوعی سندرم صرعی همراه با ویژگی‌های متمایز بالینی، الکتروانسفالوگرافی، و آسیب‌شناختی (جدول ۳-۴۴۵). MRI با قدرت تفکیک بالا می‌تواند اسکلروز هیپوکامپ مشخصی که به‌نظر می‌رسد نقشی اساسی در پاتوفیزیولوژی MTLE برای بسیاری از بیماران داشته باشد را شناسایی کند (شکل ۱-۴۴۵). تشخیص این سندرم بسیار مهم است زیرا معمولاً نسبت به درمان با داروهای ضد تشنج مقاوم بوده ولی به‌خوبی به مداخلهٔ جراحی پاسخ

جدول ۳-۴۴۵ ویژگی‌های سندرم صرع بخش مزیال قطعهٔ گیجگاهی

شرح حال	
سابقهٔ تشنج صرعی	به‌ندرت، تشنج منتشر
سابقهٔ خانوادگی صرع	تشنج ممکن است فروکش کرده و مجدداً ظاهر شود
آغاز زودرس	تشنج اغلب مقاوم به درمان است
مشاهدات بالینی	
پیش‌درآمد شایع است	گم‌گشتگی پس از تشنج
خیرگی/ توقف رفتاری	اختلال حافظه
خودکاری‌های پیچیده	دیسفازی (کانون در نیمکرهٔ غالب قرار دارد)
وضعیت‌گیری به‌یک سمت	
بررسی‌های آزمایشگاهی	
نیزه‌های یک‌طرفه یا دوطرفه در قطعهٔ گیجگاهی قدامی در EEG	
هیپومتابولیسم در PET حین تشنج	
کاهش خونرسانی در SPECT حین تشنج	
اختلال حافظهٔ مختص به مطلب در تست آموباربیتال درون‌جمجمه‌ای (وادا)	
یافته‌های MRI	
هیپوکامپ کوچک با افزایش سیگنال در توالی‌های T2	
قطعهٔ گیجگاهی کوچک	
بزرگ شدن شاخ گیجگاهی	
یافته‌های آسیب‌شناختی	
از بین رفتن کاملاً انتخابی جمعیت‌های سلولی اختصاصی در هیپوکامپ در اکثر موارد	

علایم اختصاری: PET، توموگرافی با گسیل پوزیترون؛ SPECT، توموگرافی کامپیوتری با گسیل فوتون منفرد

می‌دهد. پیشرفت‌های به‌عمل آمده در درک سازوکارهای پایهٔ صرع، در نتیجهٔ مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی مبتلا به MTLE به‌دست آمده‌اند که در ادامه شرح داده خواهد شد.

علل تشنج و صرع

تشنج در اثر برهم خوردن توازن طبیعی تحریک و مهار در دستگاه عصبی مرکزی ایجاد می‌شود. به توجه به‌ویژگی‌های متعددی که تحریک‌پذیری نورونی را کنترل می‌کنند، جای



شکل ۱-۴۴۵ صرع بخش مزیال قطعهٔ گیجگاهی. هم الکتروانسفالوگرام و هم نشانه‌شناسی تشنج، با قرار داشتن کانون تشنج در قطعهٔ گیجگاهی سمت چپ مطابقت داشتند. این تصویر MRI تاجی با پژواک چرخشی سریع به‌روش T2 و با قدرت تفکیک بالا که با ۳ تسلا تهیه شده، در تراز اجسام هیپوکامپی بوده، و شدت بالایی از سیگنال غیر طبیعی، تار شدن ساختمان لایه‌ای درونی، و کاهش اندازهٔ هیپوکامپ سمت چپ (*پیکان*) در مقایسه با سمت راست را نشان می‌دهد. این سه‌گانهٔ یافته‌های تصویربرداری، به اسکلروز هیپوکامپ مطابقت دارد.

شگفتی نیست که روش‌های متفاوت و پرشماری برای برهم‌زدن این توازن طبیعی و در نتیجه علل متفاوت و پرشماری برای تشنج و صرع، هر دو، وجود داشته باشند. سه یافتهٔ بالینی، بر این نکته تأکید می‌ورزند که چگونه عوامل گوناگونی، تعیین می‌کنند که چرا برخی شرایط می‌توانند در یک بیمار خاص، سبب ایجاد تشنج یا صرع شوند.

۱. مغز طبیعی می‌تواند تحت شرایط مناسب، دچار تشنج شود، و از نظر آستانهٔ تشنج یا استعداد به ابتلای به آن، تفاوت‌هایی بین افراد وجود دارد. برای مثال، تب بالا می‌تواند در کودکانی که از سایر جهات طبیعی هستند و هیچگاه به سایر مشکلات نورولوژیک و از جمله صرع مبتلا نمی‌شوند، سبب بروز تشنج شود. معهذا، تشنج ناشی از تب فقط در درصد نسبتاً اندکی از کودکان رخ می‌دهد. این امر نشان می‌دهد که عوامل درون‌زاد زمینه‌ای گوناگونی وجود دارند که می‌توانند بر آستانهٔ ابتلا به تشنج تأثیر گذارند. برخی از این عوامل، ژنتیک هستند، زیرا سابقهٔ خانوادگی صرع، تأثیری روشن بر احتمال بروز تشنج‌هایی دارد که در افرادی رخ می‌دهند که از سایر جهات طبیعی هستند. رشد و نمو طبیعی نیز نقش مهمی را در این میان ایفا می‌کند، زیرا به‌نظر می‌رسد مغز در مراحل نموی مختلف، دارای آستانه‌های متفاوتی برای تشنج داشته باشد.

۲. *شرایط گوناگونی وجود دارند که به‌احتمال بسیار بالا سبب ایجاد اختلال تشنج مزمن می‌شوند.* یکی از بهترین مثال‌ها از این دست، ترومای نافذ به سر است که حتی با خطر ۴۵ درصدی ابتلا به صرع همراه است. احتمال بالای ایجاد صرع متعاقب آسیب تروماتیک شدید به مغز، نشان می‌دهد که این آسیب موجب تغییر آسیب‌شناختی طولانی‌مدت در دستگاه عصبی مرکزی می‌شود که سبب تبدیل شبکهٔ عصبی طبیعی به شبکه‌ای می‌شود که به‌طور غیر طبیعی، بیش از حد تحریک‌پذیر است. این فرآیند، *صرع‌زایی* نامیده شده و تغییرات اختصاصی که سبب کاهش آستانهٔ تشنج می‌شوند را نیز می‌توان *عوامل صرع‌زا* نامید. سایر فرآیندهای مرتبط با صرع‌زایی عبارت‌اند از سکتهٔ مغزی، عفونت‌ها، و اختلالات رشد و نمو دستگاه عصبی مرکزی. به‌همین ترتیب، ناهنجاری‌های ژنتیک مرتبط با صرع، احتمالاً شامل فرآیندهایی هستند که سبب ظهور مجموعه‌های خاصی از عوامل صرع‌زا می‌شوند.

۳. *تشنج، دوره‌ای است.* بیماران مبتلا به صرع، به‌طور متناوب دچار تشنج شده و بسته به علت زمینه‌ای، بسیاری از بیماران تا چند ماه یا حتی چند سال در حدفاصل بین تشنج‌ها، کاملاً طبیعی هستند. این امر نشان می‌دهد که *عوامل برانگیزانندهٔ* مهمی وجود دارند که در بیماران مبتلا به صرع، موجب تشنج می‌شوند. به‌همین ترتیب، عوامل برانگیزاننده نیز علت ایجاد تشنج واحد در فرد بدون صرع قلمداد می‌شوند. عوامل برانگیزاننده شامل همان عوامل ناشی از فرآیندهای فیزیولوژیک درون‌زاد مانند استرس جسمی یا روانی، محرومیت از خواب، یا تغییرات هورمونی مرتبط با چرخهٔ قاعدگی هستند؛ ضمن آنکه عوامل برون‌زاد مانند مواجهه با مواد توکسیک و برخی داروها را نیز دربرمی‌گیرند.

این یافته‌ها، بر این دیدگاه تأکید می‌ورزند که در بسیاری از موارد، تشنج و صرع از تعامل پویای بین عوامل درون‌زاد، عوامل صرع‌زا، و عوامل برانگیزاننده ناشی می‌شوند. در هنگام تعیین درمان مناسب برای بیمار مبتلا به تشنج، نقش بالقوهٔ هر یک از این عوامل باید به‌دقت مدنظر قرار گیرند. برای مثال، شناسایی عوامل برانگیزاننده (مانند سابقهٔ خانوادگی صرع) در بیمار مبتلا به تشنج ناشی از تب، می‌تواند نیاز به پیگیری دقیق‌تر و ارزیابی تشخیصی تهاجمی‌تر را افزایش دهد. یافتن نوعی ضایعهٔ صرع‌زا می‌تواند به برآورد میزان عود تشنج و طول مدت درمان کمک کند. سرانجام اینکه، حذف یا اصلاح نوعی عامل برانگیزاننده می‌تواند در مقایسه با استفادهٔ پیشگیرانه از داروهای ضد تشنج، روشی کارآمدتر و بی‌خطرتر برای پیشگیری از تشنج‌های بعدی باشد.

علل مرتبط با سن

در عمل، درنظر گرفتن علل تشنج بسته به سن بیمار مفید خواهد بود، زیرا سن یکی از مهم‌ترین عوامل در تعیین میزان بروز و نیز در تعیین علل احتمالی تشنج یا صرع به‌شمار می‌رود **(جدول ٤-٤٤٥)**. در طول دورهٔ *نوزادی و اوایل دورهٔ شیرخوارگی*، علل بالقوه عبارت‌اند از انسفالوپاتی هیپوکسیک-ایسکمیک، تروما، عفونت دستگاه عصبی مرکزی، ناهنجاری‌های مادرزادی دستگاه عصبی مرکزی، و اختلالات متابولیک. نوزادان متولد شده از مادرانی که داروهای نوروتوکسیک مانند کوکائین، هروئین، یا اتانول مصرف می‌کنند، به تشنج ناشی از محرومیت از مواد مخدر در چند روز نخست پس از تولد مستعد هستند. هیپوگلیسمی و هیپوکلسیمی، که می‌توانند به‌عنوان عوارض ثانویهٔ آسیب حوالی زایمانی رخ دهند نیز از علل تشنج در اوایل دورهٔ پس از تولد قلمداد می‌شوند. تشنج ناشی از خطاهای متابولیسم مادرزادی معمولاً هنگامی بروز می‌کنند که تغذیهٔ نوزاد آغاز می‌شود، یعنی معمولاً ۲ تا ۳ روز پس از تولد. کمبود پیریدوکسین (ویتامین B_6) که از علل مهم تشنج دورهٔ نوزادی است را می‌توان به نحوی کارآمد و با جایگزینی پیریدوکسین درمان کرد. شکل‌های نهان‌زاد یا ارثی تشنج نوزادی خوش‌خیم نیز در این دورهٔ زمانی مشاهده می‌شوند.

شایع‌ترین تشنج‌های رخ داده در *اواخر دورهٔ شیرخوارگی و اوایل دورهٔ کودکی*، تشنج‌های ناشی از تب هستند که عبارت‌اند

جدول ۴ – ۴۴۵ علل تشنج

نوزادان (زیر ۱ ماه)	هیپوکسی و ایسکمی حوالی زایمانی تروما و خونریزی درون‌جمجمه‌ای عفونت دستگاه عصبی مرکزی اختلالات متابولیک (هیپوگلیسمی، هیپوکلسیمی، هیپومنیزیمی، کمبود پیریدوکسین) محرومیت از دارو یا مواد مخدر اختلالات رشد و نموی اختلالات ژنتیک
شیرخواران و کودکان (بالای ۱ ماه و زیر ۱۲ سال)	تشنج ناشی از تب اختلالات ژنتیک (متابولیک، اضمحلالی، سندرم‌های صرعی اولیه) عفونت دستگاه عصبی مرکزی اختلالات رشد و نموی تروما
نوجوانان (۱۲ تا ۱۸ سالگی)	تروما اختلالات ژنتیک عفونت مصرف مواد غیر مجاز تومور مغزی
بزرگسالان جوان (۱۸ تا ۳۵ سالگی)	تروما محرومیت از الکل مصرف مواد غیر مجاز تومور مغزی اتوآنتی‌بادی‌ها
بزرگسالان مسن‌تر (بالای ۳۵ سال)	بیماری عروقی مغز تومور مغزی محرومیت از الکل اختلالات متابولیک (اورمی، نارسایی کبدی، اختلالات الکترولیتی، هیپوگلیسمی، هیپرگلیسمی) بیماری آلزایمر و سایر بیماری‌های اضمحلالی دستگاه عصبی مرکزی اتوآنتی‌بادی‌ها

از تشنج‌هایی که با تب همراه بوده، ولی با هیچ‌گونه شواهدی از عفونت دستگاه عصبی مرکزی یا سایر علل مشخص همراه نیستند. میزان شیوع کلی این تشنج‌ها بین ۳ تا ۵ درصد بوده، و

حتی در برخی نقاط جهان مانند آسیا، از این رقم هم بالاتر است. بیماران، اغلب دارای سابقهٔ خانوادگی صرع یا تشنج ناشی از تب هستند. تشنج ناشی از تب معمولاً در بین سنین ۳ ماهگی تا ۵ سالگی رخ داده و اوج میزان بروز آنها در حدفاصل بین ۱۸ ماهگی تا ۲۴ ماهگی است. سناریوی متداول، همانا کودکی است که در حین بیماری تب‌دار و در جریان نوعی عفونت شایع دوران کودکی مانند اوتیت گوش میانی، عفونت تنفسی، یا گاستروانتریت، دچار تشنج تونیک- کلونیک منتشر می‌شود. این تشنج احتمالاً در حین مرحلهٔ صعودی از منحنی دمای بدن (یعنی در طول روز نخست) رخ می‌دهد تا در مراحل بعدی سیر بیماری. تشنج ناشی از تب *ساده*، نوعی رویداد منفرد و جداگانه، کوتاه‌مدت، و با نمای متقارن است. وجوه مشخصهٔ تشنج ناشی از تب *پیچیده*، عبارت‌اند از فعالیت تشنجی مکرر، با طول مدت بیش از ۱۵ دقیقه، و یا علایم کانونی. حدود یک سوم بیماران مبتلا به تشنج ناشی از تب، عود را تجربه خواهند کرد، ولی کمتر از ۱۰ درصد آنان حداقل ۳ دوره را تجربه می‌کنند. احتمال **عود هنگامی بیشتر است که تشنج ناشی از تب در طول سال** نخست زندگی رخ دهد. تشنج ناشی از تب ساده، با افزایش خطر ایجاد صرع همراه نیست، درحالی‌که تشنج ناشی از تب پیچیده، با خطر ۲ تا ۵ درصدی ایجاد صرع همراه است؛ از سایر عوامل خطرساز در این زمینه می‌توان به وجود اختلالات نورولوژیک قبلی و سابقهٔ خانوادگی تشنج غیر مرتبط با تب اشاره کرد.

دورهٔ کودکی، بیانگر سنی است که در آن، بسیاری از سندرم‌های صرع کاملاً شناخته شده رخ می‌دهند. برخی کودکان که از سایر جهات طبیعی هستند، دچار تشنج تونیک- کلونیک منتشر و نهان‌زاد می‌شوند، بدون آنکه علایم دیگری را بروز دهند که در قالب سندرم‌هایی خاص جای گیرند. صرع قطعهٔ گیجگاهی، معمولاً در دورهٔ کودکی تظاهر کرده و ممکن است با اسکلروز بخش مزیال قطعهٔ گیجگاهی (به‌صورت بخشی از سندرم MTLE) یا سایر اختلالات کانونی مانند دیس‌ژنزی قشر مغز مرتبط باشد. سایر انواع تشنج‌های کانونی و از جمله تشنج‌هایی که گسترش یافته و به تشنج منتشر تبدیل می‌شوند، می‌توانند از تظاهرات نسبتاً دیررس نوعی اختلال رشد و نموی، نوعی ضایعهٔ اکتسابی مانند تروما به سر، عفونت دستگاه عصبی مرکزی (به‌ویژه انسفالیت ویروسی)، یا بسیار به‌ندرت، نوعی تومور دستگاه عصبی مرکزی باشند.

دورهٔ نوجوانی و اوایل دورهٔ بزرگسالی، نوعی دورهٔ گذار است که در طی آن، سندرم‌های صرعی نهان‌زاد یا ژنتیک مانند JME و صرع غیاب دورهٔ نوجوانی، شیوع کمتری یافته، درحالی‌که صرع‌های ثانویه به ضایعات اکتسابی دستگاه عصبی مرکزی به‌تدریج غلبه می‌یابند. تشنج‌هایی که در بیماران این ردهٔ سنی رخ می‌دهند، ممکن است با تروما به سر، عفونت‌های دستگاه عصبی مرکزی (از جمله عفونت‌های انگلی مانند سیستی‌سرکوز)، تومورهای مغزی، اختلالات مادرزادی دستگاه عصبی مرکزی، مصرف مواد غیر مجاز، یا محرومیت از الکل همراه باشند. اتوآنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های دستگاه عصبی مرکزی مانند کانال‌های پتاسیم یا گیرنده‌های گلوتامات، از علل صرع هستند که به‌تازگی شناسایی شده و به‌تدریج در این گروه سنی و از جمله در بیماران بدون سرطان قابل شناسایی، ظاهر می‌شوند (هرچند مواردی از خود- ایمنی امروزه به‌طور فزاینده‌ای در جمعیت کودکان دیده شده‌اند). هنگامی که فردی که تا پیش از این طبیعی بوده است، با الگویی از تشنج بسیار تهاجمی مراجعه می‌کند که ظرف مدت چند هفته تا چند ماه ایجاد شده و وجه مشخصهٔ آن تشنجی است که به‌طور فزاینده‌ای بر فراوانی و طول مدت آن افزوده می‌شود و با اختلال در شناخت همراه است، باید به این علت شک کرد (فصل ۱۲۲).

ترومای به سر از علل شایع صرع در نوجوانان و بزرگسالان است. آسیب به سر ممکن است در اثر سازوکارهای گوناگونی ایجاد شود، و احتمال ایجاد صرع ارتباط تنگاتنگی با شدت آسیب مربوطه دارد. بیمار دچار زخم سر نافذ، شکستگی فرورفتهٔ جمجمه، خونریزی درون‌جمجمه‌ای، یا فراموشی یا کُمای طولانی پس از تروما با خطر ۳۰ تا ۵۰ درصدی ایجاد صرع همراه است، درحالی‌که این رقم در بیمار دچار آسیب بسته به سر و کوفتگی مغزی معادل ۵ تا ۲۵ درصد است. تشنج راجعه معمولاً ظرف مدت ۱ سال پس از تروما به سر ایجاد می‌شود، هرچند فواصل بیش از ۱۰ سال نیز به‌وفور گزارش شده‌اند. در مطالعات شاهددار، مشخص شده است آسیب خفیف سر (که بنا به تعریف عبارت است از تکان مغزی همراه با فراموشی یا از بین رفتن هشیاری به‌مدت کمتر از ۳۰ دقیقه) فقط با افزایش مختصر احتمال صرع همراه است. با این وصف، اکثر متخصصان صرع‌شناسی با بیمارانی سروکار دارند که ظرف مدت چند ساعت یا چند روز پس از آسیب خفیف سر دچار تشنج کانونی شده و متعاقباً دچار تشنج مزمن از همان نوع می‌شوند؛

چنین مواردی، نمونه‌های نادری از صرع مزمن ناشی از آسیب خفیف سر به‌شمار می‌روند.

علل تشنج در *بزرگسالان مسن‌تر* عبارت‌اند از بیماری عروقی مغز، تروما (و از جمله هماتوم تحت‌سخت‌شامه‌ای)، تومورهای دستگاه عصبی مرکزی، و بیماری‌های اضمحلالی. بیماری عروقی مغز می‌تواند علت ایجاد حدود ۵۰ درصد موارد صرع در بیماران با سن بالای ۶۵ سال باشد. تشنج حاد (که در زمان سکتهٔ مغزی رخ می‌دهد) بیشتر از آنکه به‌همراه سکتهٔ مغزی خونریزی‌دهنده یا ترومبوتیک دیده شود، به‌همراه سکتهٔ مغزی آمبولیک دیده می‌شود. تشنج مزمن نوعاً چند ماه تا چند سال پس از رویداد اولیه بوده و با تمامی شکل‌های سکتهٔ مغزی همراه است.

اختلالات متابولیک مانند عدم توازن الکترولیتی، هیپوگلیسمی یا هیپرگلیسمی، نارسایی کلیوی، و نارسایی کبدی می‌توانند در هر سنی سبب ایجاد تشنج شوند. به‌همین ترتیب، اختلالات درون‌ریز، اختلالات خونریزی‌دهنده، واسکولیت‌ها، و بسیاری از بیماری‌های سیستمیک دیگر می‌توانند در طیف سنی گسترده‌ای سبب ایجاد تشنج شوند. انواع گوناگونی از داروها و مواد مورد سوء استفاده نیز سبب برانگیختن تشنج می‌شوند (جدول ۵-۴۴۵).

جدول ۵-۴۴۵ داروها و سایر موادی که سبب ایجاد تشنج می‌شوند

ترکیبات آلکیله‌کننده (مانند بوسولفان، کلرامبوسیل)
داروهای ضد مالاریا (کلروکین، مِفلوکین)
داروهای ضد میکروبی/ ضد ویروسی
ترکیبات بتا- لاکتام و ترکیبات مشابه
کینولون‌ها
آسیکلوویر
ایزونیازید
گانسیکلوویر
داروهای بیهوشی و ضد درد
میریدین
فنتانیل
ترامادول
بی‌حس‌کننده‌های موضعی
مکمل‌های غذایی
اِفِدرا (ما هوانگ)
جینکو
داروهای تعدیل‌کنندهٔ ایمنی
سیکلوسپورین
OKT3 (آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی علیه سلول‌های T)
تاکرولیموس
اینترفرون‌ها
روان‌گردان‌ها
داروهای ضد افسردگی (مانند بوپروپیون)
داروهای ضد روان‌پریشی (مانند کلوزاپین)
لیتیم
ترکیبات حاجب رادیوگرافی
محرومیت از دارو
الکل
بکلوفن
باربیتورات‌ها (کوتاه- اثر)
بنزودیازپین‌ها (کوتاه- اثر)
زولپیدم
داروهای مورد سوء استفاده
آمفتامین
کوکائین
فن‌سیکلیدین
متیل‌فنیدیت
فلومازنیل*

* در بیماران وابسته به بنزودیازپین.

سازوکارهای پایه

سازوکارهای آغاز و انتشار تشنج

فعالیت تشنجی کانونی می‌تواند در ناحیهٔ بسیار متمایزی از قشر مغز آغاز شده و سپس به‌آهستگی به نواحی اطراف تهاجم کند. شاه‌علامت تشنج تثبیت‌شده، معمولاً نوعی «نیزهٔ» الکتروگرافیک ناشی از شلیک تقریباً هم‌زمان شدید تعداد پرشماری از نورون‌های تحریکی موضعی است که سبب همزمان‌سازی بیش از حد و آشکار تکانه‌های تحریکی در طول ناحیهٔ قشری نسبتاً بزرگی می‌شود. این فعالیت تکانه‌ای در نورون‌های منفرد («جابجایی دپُلاریزاسیون حمله‌ای») در اثر دپلاریزاسیون نسبتاً طولانی‌مدت غشای نورونی ایجاد می‌شود که خود از جریان ورودی کلسیم خارج‌سلولی (Ca^{2+}) نشأت می‌گیرد، و سبب بازشدن کانال‌های سدیمی (Na^{+}) وابسته به ولتاژ، جریان ورودی Na^{+}، و تولید پتانسیل عمل‌های مکرر می‌شود. متعاقباً پس‌پتانسیل هیپرپلاریزه‌کننده رخ می‌دهد که

بسته به نوع سلول، با واسطهٔ گیرنده‌های گاما- آمینوبوتیریک اسید (گابا) یا کانال‌های پتاسیمی (K^+). تکانه‌های هم‌زمان حاصل از تعداد کافی نورون‌ها، سبب تخلیهٔ موسوم به تخلیهٔ نیزه‌ای در EEG می‌شوند.

موج اولیه و گسترش‌یابندهٔ تشنج، آهسته شده و در نهایت توسط هیپرپلاریزاسیون سالم، متوقف می‌شود و سپس در اثر فعال‌سازی پیش‌خورد نورون‌های مهاری، نوعی مهار «محیطی» حاصل می‌شود. با فعال‌سازی کافی، نورون‌های اطراف از طریق چند سازوکار سیناپسی و غیر سیناپسی و از جمله سازوکارهای زیر، فراخوانی شده و به‌کار گرفته می‌شوند: (۱) افزایش K^+ خارج‌سلولی، که سبب سرکوب هیپرپلاریزاسیون شده و سبب دپلاریزاسیون نورون‌های مجاور می‌شود؛ (۲) تجمع Ca^{2+} در پایانه‌های پیش‌سیناپسی، که سبب افزایش آزادسازی عصب‌رسانه‌ها می‌شود؛ (۳) فعال‌سازی زیرنوع *ان*- متیل- دی- آسپارتات (NMDA) از گیرندهٔ اسید آمینهٔ تحریکی در اثر دپلاریزاسیون، که سبب جریان ورودی بیشتر Ca^{2+} و فعال‌سازی نورونی می‌شود؛ و (۴) تعاملات اِفاپتیک مرتبط با تغییراتی در اُسمولاریتهٔ بافتی و تورم سلولی. فراخوانی و به‌کارگرفته شدن تعداد کافی از نورون‌ها سبب انتشار جریان‌های تحریکی به‌داخل مناطق مجاور از طریق اتصالات قشری موضعی و به مناطق دورتر از طریق مسیرهای رابط طویل مانند جسم پینه‌ای می‌شود.

عوامل پرشماری، تحریک‌پذیری نورونی را کنترل می‌کنند، و لذا سازوکارهای بالقوهٔ پرشماری برای تغییر تمایل نورون به نشان دادن فعالیت تکانه‌ای وجود دارند. سازوکارهای *درونی* نورون شامل موارد زیر هستند: تغییراتی در قابلیت هدایت کانال‌های یونی، ویژگی‌های پاسخ‌دهی گیرنده‌های غشایی، بافر کردن سیتوپلاسمی، سیستم‌های پیامبر ثانویه، و بیان پروتئین ناشی از رونویسی ژن، ترجمهٔ ژن، و اصلاح پس از ترجمه. سازوکارهای *بیرونی* نورون شامل موارد زیر هستند: تغییراتی در میزان یا نوع عصب‌رسانه‌ها در سیناپس، اصلاح گیرنده‌ها توسط یون‌های خارج‌سلولی و سایر مولکول‌ها، و ویژگی‌های زمانی و مکانی درون‌دادهای سیناپسی و غیر سیناپسی. سلول‌های غیر نورونی، مانند آستروسیت‌ها و اُلیگودندروسیت‌ها، نقش مهمی را نیز در بسیاری از این سازوکارها برعهده دارند.

برخی علل خاص شناخته‌شدهٔ تشنج، توسط همین سازوکارها توجیه می‌شوند. برای مثال، خوردن اتفاقی اسید دوموئیک، که نوعی آنالوگ گلوتامات (یا همان عصب‌رسانهٔ تحریکی اصلی در مغز) به‌شمار می‌رود، سبب ایجاد تشنج عمیق از طریق فعال‌سازی مستقیم گیرنده‌های اسید آمینه‌ای تحریکی در سرتاسر دستگاه عصبی مرکزی می‌شود. پنی‌سیلین، که می‌تواند آستانهٔ تشنج را در انسان کاهش دهد و در حیوانات آزمایشگاهی نوعی ترکیب تشنج‌زای قوی به‌شمار می‌رود، سبب کاهش شدت مهار (از طریق آنتاگونیزه کردن اثر گابا در گیرندهٔ خود) می‌شود. سازوکارهای پایهٔ سایر عوامل برانگیزانندهٔ تشنج مانند محرومیت از خواب، تب، محرومیت از الکل، هیپوکسی، و عفونت به‌خوبی درک نشده ولی احتمالاً شامل اختلالات مشابهی در تحریک‌پذیری نورونی هستند. به‌همین ترتیب، عوامل درون‌زادی که آستانهٔ تشنج یک فرد را تعیین می‌کنند نیز می‌توانند با این ویژگی‌ها در ارتباط باشند.

اطلاعات ما دربارهٔ سازوکارهای مسئول آغاز و انتشار اکثر تشنج‌های منتشر (از جمله انواع تونیک- کلونیک، میوکلونیک، و آتونیک) هنوز اندک بوده و بیانگر درک محدود ما از اتصالات مغز در سطح سیستمی است. البته اطلاعات ما دربارهٔ خاستگاه تخلیه‌های نیزه- و- موج منتشر در تشنج غیاب، به‌مراتب بیشتر است؛ و به‌نظر می‌رسد که اینها با ریتم‌های نوسانی در ارتباط باشند که به‌طور طبیعی در حین خواب و توسط مدارهای رابط بین تالاموس و قشر مغز تولید می‌شوند. این رفتار نوسانی، شامل تعامل بین گیرنده‌های $GABA_B$، کانال‌های Ca^{2+} نوع T، و کانال‌های K^+ واقع در داخل تالاموس است. نتایج مطالعات فارماکولوژیک حکایت از آن دارند که دستکاری این گیرنده‌ها و کانال‌ها می‌تواند سبب ایجاد تشنج غیاب شود، و شواهد مناسبی وجود دارند که نشان می‌دهند شکل‌های ژنتیک از صرع غیاب می‌توانند با جهش‌هایی در اجزای این سیستم مرتبط باشند.

سازوکارهای صرع‌زایی

صرع‌زایی، به تغییر شکل شبکهٔ عصبی طبیعی و تبدیل آن به شبکه‌ای اشاره دارد که به‌طور مزمن دارای تحریک‌پذیری بیش از حد است. در اغلب موارد، تأخیری چند ماهه تا چند ساله بین آسیب اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی (مانند تروما، سکتهٔ مغزی، یا عفونت) و نخستین تشنج وجود دارد. به‌نظر می‌رسد که این آسیب، آغازگر فرآیندی باشد که به‌تدریج آستانهٔ تشنج در ناحیهٔ مبتلا را کاهش می‌دهد تا آنکه تشنج خودبخود رخ دهد. در

بسیاری از شکل‌های ژنتیک و نهان‌زاد صرع، صرع‌زایی احتمالاً تحت تأثیر رویدادهایی قرار دارد که تنظیم آنها ماهیتی رشد و نموی دارد.

نتایج مطالعات آسیب‌شناختی انجام شده بر روی هیپوکامپ بیماران مبتلا به صرع قطعهٔ گیجگاهی این ایده را مطرح کرده است که برخی از شکل‌های صرع‌زایی، با *تغییرات ساختمانی* در *شبکه‌های نورونی* مرتبط هستند. برای مثال، بسیاری از بیماران دچار MTLE، نورون‌های خود را به‌صورت بسیار انتخابی از دست می‌دهند که همین امر می‌توانند در مهار نورون‌های تحریکی اصلی در شکنج دندانه‌ای نقش داشته باشد. به‌علاوه، شواهدی نیز وجود دارد دال بر آنکه در پاسخ به این از بین رفتن نورون‌ها، سازماندهی مجدد یا «جوانه‌زدن» نورون‌های باقی مانده رخ می‌دهد، به‌نحوی که بر تحریک‌پذیری شبکه تأثیر می‌گذارد. برخی از این تغییرات را می‌توان در حیوانات آزمایشگاهی دچار آسیب تروماتیک به مغز یا تشنج الکتریکی طولانی مشاهده کرد. بنابراین، آسیب اولیه مانند آسیب به سر می‌تواند به ایجاد ناحیه‌ای بسیار کانونی و محدود از تغییرات ساختمانی منجر شود که سبب تحریک‌پذیری بیش از حد موضعی می‌گردد. این تحریک‌پذیری بیش از حد موضعی به‌نوبهٔ خود موجب تغییرات ساختمانی بیشتری می‌شود که در گذر زمان پیشرفت کرده تا آنکه ضایعهٔ کانونی، سبب ایجاد تشنج آشکار به‌لحاظ بالینی شود. الگوهایی مشابه، شواهدی محکم را فراهم آورده‌اند که بر تغییراتی بلندمدت در ویژگی‌های درونی و بیوشیمیایی سلول‌های درون این شبکه (مانند تغییراتی مزمن در عملکرد گیرندهٔ گلوتامات یا گابا) دلالت دارند. نتایج مطالعات اخیر نشان داده است که القای آبشارهای التهابی نیز می‌توانند از عوامل بسیار مهم در این فرآیندها باشند.

علل ژنتیک صرع



مهم‌ترین پیشرفتی که اخیراً در پژوهش‌های صرع صورت گرفته، همانا شناسایی جهش‌های ژنتیک مرتبط با انواع گوناگونی از سندرم‌های صرعی بوده است (جدول ۲-۴۴۵). اگرچه اکثر جهش‌هایی که تا به‌امروز شناسایی شده‌اند، سبب ایجاد شکل‌های نادری از صرع می‌شوند، ولی کشف آنها به پیشرفت‌های بسیار مهمی در مفهوم صرع‌زایی منجر شده است. برای مثال، به‌نظر می‌رسد که بسیاری از صرع‌های ارثی و نهان‌زاد (یعنی همان شکل‌های نسبتاً «خالص» از صرع که در آنها تشنج به‌عنوان اختلال فنوتیپی قلمداد شده و ساختمان و عملکرد مغز از سایر جهات طبیعی هستند)، به‌دلیل جهش‌هایی رخ می‌دهند که بر عملکرد کانال یونی تأثیر می‌گذارند. لذا این سندرم‌ها، بخشی از گروه بزرگ‌تر کانالوپاتی‌ها به‌شمار می‌روند که سبب ایجاد اختلالاتی حمله‌ای مانند آریتمی‌های قلبی، آتاکسی دوره‌ای، ضعف دوره‌ای، و میگرن همی‌پلژیک خانوادگی می‌شوند. در نقطهٔ مقابل، امروزه ثابت شده است که جهش‌های ژنی مشاهده شده در صرع‌های علامت‌دار (یعنی همان اختلالاتی که در آنها، سایر ناهنجاری‌های نورولوژیک مانند اختلال شناختی به‌طور هم‌زمان با تشنج وجود دارند)، با مسیرهایی مرتبط هستند که بر رشد و نمو دستگاه عصبی مرکزی یا هومئوستاز نورونی تأثیر می‌گذارند. جهش‌های *نوپدید* می‌توانند بخش قابل‌ملاحظه‌ای از این سندرم‌ها را توجیه کنند (به‌ویژه سندرم‌هایی که در اوایل دوران کودکی آغاز می‌شوند). یکی از چالش‌های کنونی، همانا شناسایی ژن‌های مستعدکنندهٔ متعددی است که زمینهٔ شکل‌های شایع‌تر صرع‌های نهان‌زاد هستند. نتایج مطالعات اخیر حکایت از آن دارند که جهش‌های کانال یونی و انواع گوناگون تعداد رونویسی می‌توانند عامل ایجادکننده در زیرمجموعه‌ای از این بیماران باشند.

سازوکارهای عملکردی داروهای ضد صرع

به‌نظر می‌رسد عملکرد عمدهٔ داروهای ضد صرع، آن است که آغاز یا گسترش تشنج را مهار می‌کنند. این امر از طریق سازوکارهای گوناگونی تحقق می‌یابد که فعالیت کانال‌های یونی یا عصب‌رسانه‌ها را تعدیل می‌کنند، و در اکثر موارد، این داروها دارای اثرات پلیوتروپیک هستند. این سازوکارها شامل موارد زیر هستند: مهار پتانسیل‌های عمل وابسته به Na^+ به‌صورت وابسته به فرکانس (مانند فنی‌توئین، کاربامازپین، لاموتریژین، توپیرامات، زونیسامید، لاکوسامید، روفینامید)، مهار کانال‌های Ca^{2+} وابسته به ولتاژ (فنی‌توئین، گاباپنتین، پره‌گابالین)، تسهیل باز شدن کانال‌های پتاسیم (ازوگابین)، کاهش فعالیت گلوتامات (لاموتریژین، توپیرامات، فلبامات)، تقویت عملکرد گیرندهٔ گابا (بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها)، افزایش قابلیت دسترسی به گابا (والپروئیک اسید، گاباپنتین، تیاگابین)، و تعدیل آزادسازی وزیکول‌های سیناپسی (لِوتیراستام). دو داروی بسیار اثربخش برای تشنج غیاب، یعنی

اتوسوکسیمید و والپروئیک اسید، احتمالاً از طریق مهار کانال‌های Ca^{2+} نوع T در نورون‌های تالاموس عمل می‌کنند.

برخلاف تعداد نسبتاً زیاد داروهای ضد صرعی که می‌توانند فعالیت تشنجی را کاهش دهند، در حال حاضر هیچ دارویی وجود ندارد که بتواند پس از آسیب به دستگاه عصبی مرکزی، از تشکیل کانون تشنج پیشگیری کند. البته ابداع چنین داروهای «ضد صرع‌زایی» در آینده، روش مهمی برای پیشگیری از ظهور صرع به‌دنبال آسیب‌هایی مانند تروما به سر، سکتهٔ مغزی، و عفونت دستگاه عصبی مرکزی را فراهم خواهد آورد.

برخورد با بیمار: تشنج

هنگامی که بیمار در مدت زمان کوتاهی پس از تشنج مراجعه می‌کند، نخستین اولویت‌ها عبارت‌اند از توجه به نشانه‌های حیاتی، حمایت تنفسی و قلبی- عروقی، و درمان تشنج در صورت بازگشت آن (به گفتار «درمان: تشنج و صرع» رجوع کنید). وضعیت‌های تهدیدکنندهٔ حیات مانند عفونت دستگاه عصبی مرکزی، اختلالات متابولیک، یا توکسیسیتهٔ دارویی باید شناسایی شده و به‌درستی درمان شوند.

اگر بیمار بسیار بدحال نباشد، ارزیابی در ابتدای امر بر وجود یا عدم وجود سابقه‌ای از تشنج(های) قبلی متمرکز خواهد بود **(شکل ۲-۴۴۵)**. اگر این تشنج، نخستین تشنج باشد، باید بر سه مورد زیر تأکید ورزید: (۱) تعیین اینکه آیا حملهٔ گزارش شده، تشنج بوده است یا یک رویداد حمله‌ای دیگر؛ (۲) تعیین علت تشنج از طریق شناسایی عوامل خطرساز و رویدادهای برانگیزاننده؛ و (۳) تصمیم‌گیری دربارهٔ اینکه آیا علاوه بر درمان هر گونه بیماری زمینه‌ای، درمان ضد تشنج لازم است یا خیر.

در بیمار دچار تشنج قبلی یا سابقهٔ مشخص صرع، ارزیابی با هدف‌های زیر انجام می‌شود: (۱) شناسایی علت زمینه‌ای و عوامل برانگیزاننده؛ و (۲) تعیین صحت درمان فعلی بیمار.

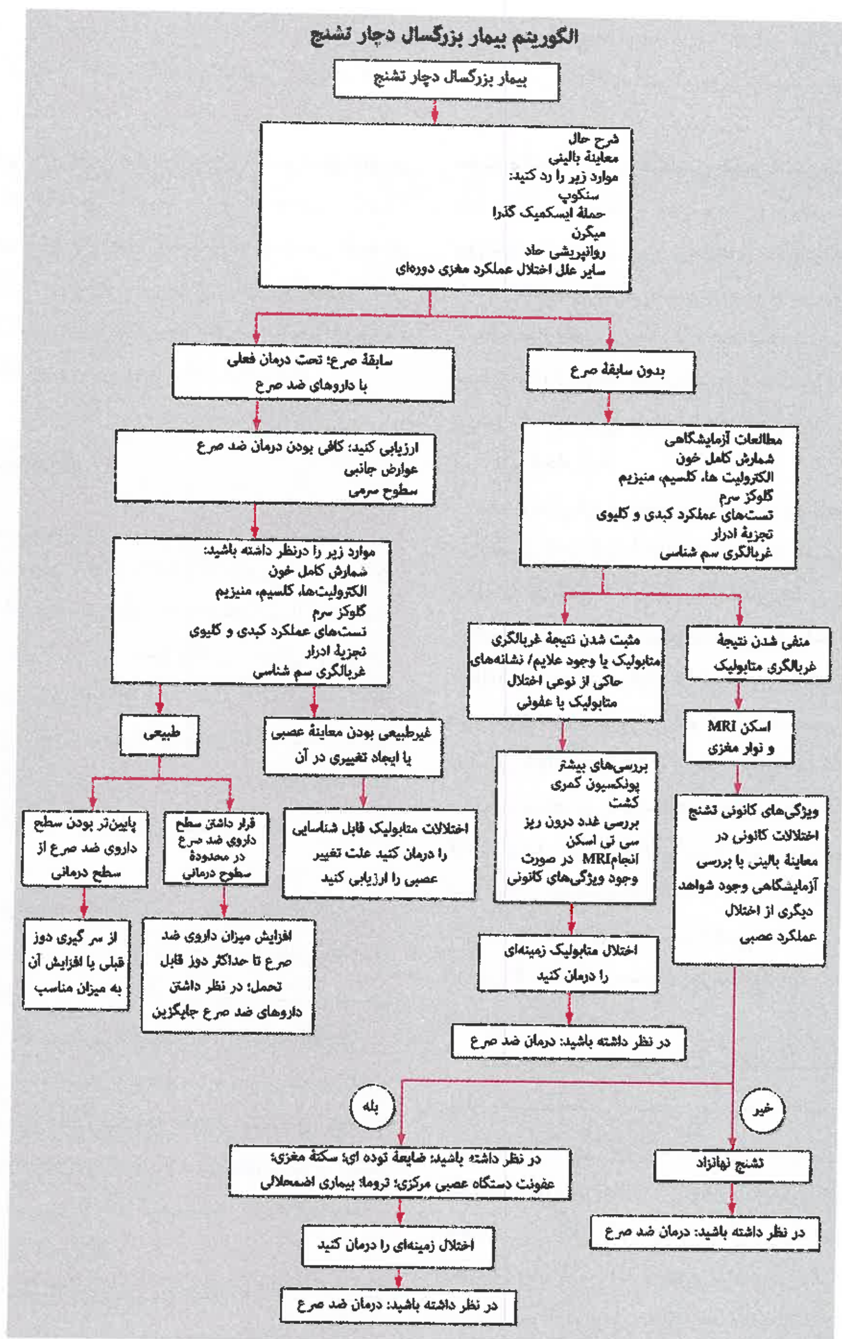
شرح حال و معاینهٔ بالینی

نخستین هدف، همانا تعیین این نکته است که آیا رویداد مورد نظر، واقعاً تشنج بوده است یا خیر. در این میان، تهیهٔ شرح حالی دقیق الزامی است، زیرا *در بسیاری از موارد، تشخیص تشنج صرفاً بر پایهٔ مسائل بالینی استوار است- در اغلب موارد، نتیجهٔ معاینه و تست‌های آزمایشگاهی، طبیعی است*. سؤالات پزشک باید بر روی علایم قبل، حین، و پس از حمله متمرکز باشند تا وی بتواند تشنج را از سایر رویدادهای حمله‌ای افتراق دهد (به گفتار «تشخیص افتراقی تشنج» که در ادامه خواهد آمد، رجوع کنید). تشنج اغلب در خارج از محیط بیمارستان رخ داده، و بیمار ممکن است از مرحلهٔ تشنج و مرحلهٔ بلافاصله پس از تشنج بی‌خبر باشد؛ بنابراین، باید مصاحبهٔ دقیقی با شاهدان رویداد مورد نظر انجام شود.

شرح حال باید بر عوامل خطرساز و رویدادهای برانگیزاننده نیز متمرکز باشد. از نشانه‌های استعداد به تشنج می‌توان به سابقهٔ تشنج ناشی از تب، پیش‌درآمدهای قبلی یا تشنج‌های کوتاه‌مدتی که به‌عنوان تشنج تشخیص داده نشده‌اند، و سابقهٔ خانوادگی تشنج اشاره کرد. عوامل صرع‌زا مانند ترومای قبلی به سر، سکتهٔ مغزی، تومور، یا عفونت دستگاه عصبی مرکزی باید شناسایی شوند. در کودکان، ارزیابی دقیق معیارهای رشد و نمو می‌توانند شواهدی را از بیماری زمینه‌ای دستگاه عصبی مرکزی فراهم آورند. عوامل برانگیزاننده مانند محرومیت از خواب، بیماری‌های سیستمیک، اختلالات الکترولیتی یا متابولیک، عفونت حاد، داروهایی که سبب کاهش آستانهٔ تشنج می‌شوند **(جدول ۵-۴۴۵)**، و مصرف الکل یا مواد غیر مجاز نیز باید شناسایی شوند.

معاینهٔ فیزیکی عمومی، جستجو برای نشانه‌های عفونت یا بیماری سیستمیک را شامل می‌شود. معاینهٔ دقیق پوست می‌تواند نشانه‌های اختلالات عصبی- جلدی مانند توبروس اسکلروز یا نوروفیبروماتوز، و یا بیماری مزمن کبدی یا کلیوی را آشکار سازد. یافتهٔ بزرگی کبد و طحال می‌تواند بیانگر بیماری ذخیره‌ای متابولیک، و عدم تقارن اندام‌ها می‌تواند نشانه‌ای دال بر آسیب مغزی در اوایل دوران رشد و نمو باشد. پزشک باید در جستجوی نشانه‌های تروما به سر و مصرف الکل و مواد غیر مجاز باشد. سمع قلب و شریان‌های کاروتید می‌تواند به شناسایی نوعی ناهنجاری زمینه‌ساز بیماری عروقی مغز منجر شود.

تمامی بیماران باید تحت معاینهٔ نورولوژیک کامل قرار گرفته، و در این میان لازم است تأکید ویژه‌ای بر نشانه‌های دال



شکل ۲-۴۴۵ ارزیابی بیمار بزرگسال دچار تشنج. MRI، تصویربرداری با تشدید مغناطیسی.

بر بیماری نیمکرهٔ مغزی صورت پذیرد (فصل ٤٣٧). ارزیابی دقیق وضعیت ذهنی (شامل حافظه، عملکرد زبانی، و تفکر انتزاعی) می‌تواند وجود ضایعاتی در قطعات گیجگاهی، آهیانه‌ای، و پیشانی قدامی را مطرح سازد. بررسی میدان‌های بینایی می‌تواند به غربالگری ضایعات مسیرهای بینایی و قطعات پس‌سری کمک کند. تست‌های غربالگری عملکرد حرکتی مانند

دریفت پروناتور، رفلکس‌های تاندونی عمقی، راه‌رفتن، و هماهنگی می‌توانند وجود ضایعاتی را در قشر حرکتی (پیشانی)، و بررسی حس قشری (تحریک هم‌زمان دوگانه) می‌تواند ضایعات قشر آهیانه‌ای را شناسایی کند.

بررسی‌های آزمایشگاهی

برای شناسایی علل متابولیک شایع‌تر تشنج مانند اختلالاتی در الکترولیت‌ها، گلوکز، کلسیم، یا منیزیم، و بیماری کبدی یا کلیوی، انجام بررسی‌های خونی متداول اندیکاسیون دارد. غربالگری توکسین‌های موجود در خون و ادرار نیز باید برای تمامی بیماران در گروه‌های پرخطر مربوطه انجام گیرند، به‌ویژه هنگامی که هیچ‌گونه عامل برانگیزانندهٔ مشخصی شناسایی نشده باشد. اگر هرگونه شکی نسبت به مننژیت یا انسفالیت وجود داشته باشد، انجام پونکسیون کمری اندیکاسیون داشته، و در تمامی بیماران آلوده به HIV الزامی است (حتی در غیاب علایم یا نشانه‌های دال بر عفونت). در بیمارانی که با شکل ظاهراً تهاجمی از صرع همراه با سایر اختلالات مانند اختلالات شناختی مراجعه می‌کنند، باید به‌فکر بررسی اتوآنتی‌بادی‌ها در سرم و مایع مغزی- نخاعی بود.

بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک

تمامی بیمارانی که دچار اختلال تشنجی احتمالی هستند، باید در اولین فرصت ممکن، با انجام EEG بررسی شوند. **جزئیات مربوط به EEG در فصل ۴۴۲e کتاب هاریسون شرح داده شده‌اند.**

در هنگام ارزیابی بیمار مشکوک به صرع، وجود *فعالیت تشنجی الکتروگرافیک* در حین رویداد مشهود بالینی مربوطه (یعنی فعالیت ریتمیک تکراری و غیر طبیعی که دارای آغاز و پایان مشخصی است)، تشخیص را به‌روشنی تأیید می‌کند. مع‌هذا، عدم وجود فعالیت تشنجی الکتروگرافیک، اختلال تشنجی را رد نمی‌کند، زیرا تشنج کانونی می‌تواند از ناحیه‌ای از قشر مغز نشأت گیرد که با استفاده از الکترودهای استاندارد پوست سر قابل شناسایی نباشد. EEG همواره در حین تشنج تونیک- کلونیک منتشر، غیر طبیعی است. از آنجایی‌که تشنج معمولاً ناشایع و غیر قابل‌پیش‌بینی است، در اغلب موارد نمی‌توان EEG را در حین رویداد بالینی مربوطه تهیه کرد. پایش مداوم به‌مدت‌های طولانی در واحدهای تله‌متری ویدئو- EEGبرای بیماران بستری و یا استفاده از تجهیزات قابل حمل جهت ثبت EEG به‌صورت پیوسته به‌مدت حداقل ۲۴ ساعت در بیماران سرپایی، کشف مؤلفهٔ الکتروفیزیولوژیک رویدادهای بالینی را ساده‌تر کرده است. به‌طور اخص، تله‌متری ویدئو- EEG امروزه رویکردی متداول برای تشخیص دقیق صرع در بیمارانی به‌شمار می‌رود که رویدادهای فاقد ویژگی‌های مشخص یا تشنجی را تجربه می‌کنند که به‌سختی کنترل می‌شود.

EEG می‌تواند در دورهٔ بین‌تشنج‌ها نیز مفید واقع شود، زیرا می‌تواند اختلالات خاصی را نشان دهد که تشخیص صرع را کاملاً تأیید می‌کنند. این نوع *فعالیت صرعی- شکل*، شامل تکانه‌هایی از تخلیه‌های غیر طبیعی حاوی نیزه یا امواج تیز است. وجود فعالیت صرعی- شکل، برای صرع اختصاصی نبوده، ولی میزان شیوع آن در بیماران دچار صرع، به‌مراتب بیشتر از میزان آن در افراد طبیعی است. مع‌هذا، حتی در فردی که به صرع شناخته‌شده مبتلا است، EEG اولیهٔ متداول در دورهٔ بین تشنج‌ها ممکن است حتی در ۶۰ درصد موارد نیز طبیعی باشد. بنابراین، EEG در بسیاری از موارد نمی‌تواند تشخیص صرع را مسجل سازد.

از EEG برای طبقه‌بندی اختلالات تشنجی و کمک به انتخاب داروهای ضد تشنج نیز استفاده می‌شود. برای مثال، فعالیت دوره‌ای منتشر نیزه- موج معمولاً در بیماران مبتلا به صرع غیاب معمول دیده شده و ممکن است با سایر سندرم‌های صرع منتشر نیز دیده شود. تخلیه‌های صرعی- شکل کانونی در دورهٔ بین تشنج‌ها، تشخیص اختلال تشنجی کانونی مانند صرع قطعهٔ گیجگاهی یا تشنج قطعهٔ پیشانی را بسته به محل تخلیه‌ها، تأیید خواهند کرد.

EEG متداول ثبت شده از پوست سر ممکن است برای ارزیابی پیش‌آگهی اختلالات تشنجی نیز مورد استفاده قرار گیرد؛ به‌طور کلی، EEG طبیعی بیانگر پیش‌آگهی بهتر است، درحالی‌که زمینهٔ غیر طبیعی یا فعالیت صرعی- شکل منتشر، بیانگر فرجام نامطلوب است. متأسفانه، کارایی EEG در پیش‌بینی اینکه کدام بیماران دارای شرایط مستعدکننده مانند آسیب به سر یا تومور مغزی، به صرع مبتلا خواهند شد، هنوز به‌اثبات نرسیده است، زیرا در چنین شرایطی، فعالیت صرعی- شکل صرف‌نظر از اینکه تشنج رخ می‌دهد یا خیر، به‌طور شایع دیده می‌شود.

انسفالوگرافی مغناطیسی (MEG)، روش دیگری را برای

بررسی غیر تهاجمی فعالیت قشر مغز فراهم می‌آورد؛ و به‌جای اندازه‌گیری فعالیت الکتریکی مغز، میدان‌های مغناطیسی کوچکی را اندازه‌گیری می‌کند که توسط این فعالیت تولید می‌شوند. منبع فعالیت صرعی– شکل مشاهده شده در MEG را می‌توان تحلیل کرد، و خاستگاه آن در مغز را با استفاده از شیوه‌های ریاضی گوناگون برآورد کرد. سپس می‌توان این برآوردهای به‌عمل‌آمده از خاستگاه را بر روی تصویر آناتومیک مغز مانند MRI سوار کرد (که در ادامه شرح داده خواهد شد) و تصویری با منبع مغناطیسی (MSI) را به‌دست آورد. MSI می‌تواند در تعیین محل کانون‌های بالقوهٔ تشنج مفید واقع شود.

تصویربرداری از مغز

تقریباً تمامی بیمارانی که تشنج با آغاز جدید را تجربه می‌کنند، باید تحت بررسی تصویربرداری قرار گیرند تا مشخص شود آیا نوعی اختلال ساختمانی زمینه‌ای وجود دارد که مسبب این تشنج بوده است یا خیر. تنها مورد استثنای بالقوه برای این قانون، کودکانی است که دارای شرح حال و معاینهٔ بدون ابهام دال بر وجود نوعی اختلال تشنجی منتشر و خوش‌خیم مانند صرع غیاب هستند. امروزه مشخص شده است که MRI از ارزش بالاتری در مقایسه با سی‌تی‌اسکن برای شناسایی ضایعات مغزی مرتبط با صرع برخوردار است. در برخی موارد، MRI می‌تواند ضایعاتی مانند تومورها، ناهنجاری‌های عروقی، یا سایر بیماری‌هایی را شناسایی کند که مستلزم درمان فوری هستند. در دسترس قرار گرفتن روش‌های MRI جدیدتر مانند پویشگرهای ۳– تسلایی، تصویربرداری موازی با مارپیچ‌های سر چندکاناله، تصویربرداری ساختمانی سه‌بُعدی با قدرت تفکیک کمتر از میلی‌متر، و استفادهٔ گسترده از توالی‌های ضربانی مانند بازیابی معکوس با جریان مایع (FLAIR)، سبب افزایش حساسیت تشخیص اختلالاتی مانند ساختار قشر مغز (و از جمله آتروفی هیپوکامپ مرتبط با اسکلروز بخش مزیال قطعهٔ گیجگاهی) و نیز اختلالات مهاجرت نورون‌های قشر مغز شده است. در چنین مواردی، یافته‌ها ممکن است به درمان فوری منتهی نشوند، ولی توجیهی را برای تشنج بیمار فراهم آورده و نیاز به درمان مزمن با داروهای ضد صرع یا برداشت احتمالی ضایعه به‌روش جراحی را مطرح می‌سازند.

در بیمار مشکوک به عفونت دستگاه عصبی مرکزی یا ضایعهٔ توده‌ای، سی‌تی‌اسکن باید به‌صورت اورژانسی در مواردی که MRI بلافاصله قابل دسترسی نیست، انجام گیرد. در غیر این‌صورت، معمولاً بهتر است بررسی MRI ظرف مدت چند روز از ارزیابی اولیه انجام شود. روش‌های تصویربرداری عملکردی مانند توموگرافی با گسیل پوزیترون (PET) و توموگرافی کامپیوتری با گسیل فوتون منفرد (SPECT) نیز برای ارزیابی بیماران خاص مبتلا به تشنج مقاوم به درمان طبی به‌کار می‌روند (که در ادامه شرح داده خواهند شد).

تشخیص افتراقی تشنج

فهرست اختلالاتی که ممکن است تشنج را تقلید کنند، در **جدول ۶–۴۴۵** ارائه شده است. در اکثر موارد، تشنج را می‌توان با بذل توجه دقیق به شرح حال و بررسی‌های آزمایشگاهی مربوطه، از سایر بیماری‌ها افتراق داد. گهگاه ممکن است انجام بررسی‌های بیشتر مانند پایش ویدئو– EEG، مطالعات خواب، تحلیل تخت مایل، یا الکتروفیزیولوژی قلبی برای رسیدن به

جدول ۶-۴۴۵ تشخیص افتراقی تشنج

سنکوپ	حملهٔ ایسکمیک گذرا (TIA)
سنکوپ وازوواگال	TIA شریان قاعده‌ای
آریتمی قلبی	اختلالات خواب
بیماری دریچه‌ای قلب	نارکولپسی / کاتالپسی
نارسایی قلبی	میوکلونوس خواب خوش‌خیم
هیپوتانسیون وضعیتی	اختلالات حرکتی
اختلالات روان‌شناختی	تیک‌ها
تشنج روان‌زاد	میوکلونوس غیر صرعی
هیپرونتیلاسیون	کُرئوآتتوز حمله‌ای
حملهٔ پانیک (وحشت‌زدگی)	مسائل ویژه در کودکان
اختلالات متابولیک	حملات ناشی از حبس کردن نفس
مستی شدید ناشی از مصرف الکل	میگرن همراه با درد شکمی
دلیریوم ترمنس	راجعه و استفراغ چرخه‌ای
هیپوگلیسمی	سرگیجهٔ خوش‌خیم حمله‌ای
هیپوکسی	آپنه
داروهای روان‌گردان (مانند داروهای توهم‌زا)	وحشت شبانه
میگرن	خواب‌گردی
میگرن ناشی از سردرگمی	
میگرن قاعده‌ای	

جدول ۷-۴۴۵ ویژگی‌هایی که تشنج تونیک- کلونیک منتشر را از سنکوپ افتراق می‌دهند

ویژگی‌ها	تشنج	سنکوپ
عوامل برانگیزانندهٔ بلافصل	معمولاً هیچ	استرس هیجانی، والسالوا، هیپوتانسیون وضعیتی، علل قلبی
علایم پیش از پایش	هیچ یا پیش‌درآمد (مانند بوی عجیب و غریب)	خستگی، تهوع، تعریق، تونلی شدن دید
وضعیت در هنگام شروع	متغیر	معمولاً قائم
گذار به عدم هشیاری	اغلب بلافاصله	به‌تدریج و ظرف مدت چند ثانیه[a]
طول مدت عدم هشیاری	چند دقیقه	چند ثانیه
طول مدت حرکات تونیک یا کلونیک	۳۰ تا ۶۰ ثانیه	حداکثر ۱۵ ثانیه
نمای چهره در حین رویداد	سیانوز (کبودی)، کف کردن دهان	رنگ‌پریدگی
گم‌گشتگی و خواب‌آلودگی پس از رویداد	چندین دقیقه تا چند ساعت	کمتر از ۵ دقیقه
درد عضلات پس از رویداد	اغلب	گاهی
گازگرفتن زبان	گاهی	به‌ندرت
بی‌اختیاری	گاهی	گاهی
سردرد	گاهی	به‌ندرت

[a] می‌تواند در برخی آریتمی‌های قلبی، ناگهانی باشد.

تشخیص صحیح لازم باشد. در ادامه، دو سندرم از سندرم‌های غیر صرعی شایع‌تر مندرج در تشخیص افتراقی، به‌تفصیل شرح داده خواهند شد.

سنکوپ

(فصل ۲۷ را نیز ببینید). معضل تشخیصی‌ای که پزشکان در اغلب موارد با آن مواجه هستند، همانا افتراق بین سنکوپ و تشنج منتشر است. فهرست آن دسته از مشاهدات بیمار و ناظران که می‌توانند به افتراق این دو از یکدیگر کمک کنند، در جدول ۷-۴۴۵ ارائه شده است. ویژگی‌های تشنج عبارت‌اند از وجود پیش‌درآمد، سیانوز (کبودی)، عدم هشیاری، تظاهرات حرکتی به‌مدت بیش از ۱۵ ثانیه، گم‌گشتگی پس از تشنج، درد عضلات، و خواب‌آلودگی. در نقطهٔ مقابل، وجود حملهٔ سنکوپ در صورتی محتمل‌تر است که رویداد مربوطه، در اثر اضطراب یا درد حاد ایجاد شده و یا بلافاصله پس از برخاستن از وضعیت خوابیده یا نشستن رخ داده باشد. بیماران دچار سنکوپ اغلب نوعی گذار کلیشه‌ای از هشیاری به عدم هشیاری را توصیف می‌کنند که شامل خستگی، تعریق، تهوع، و تونلی شدن دید بوده، و درضمن از دست دادن هشیاری به‌مدت نسبتاً کوتاهی را نیز تجربه می‌کنند. سردرد یا بی‌اختیاری، معمولاً بر تشنج دلالت دارد، ولی ممکن است گهگاه به‌همراه سنکوپ نیز دیده شود. دوره‌ای کوتاه (یعنی ۱ تا ۱۰ ثانیه) از فعالیت حرکتی تشنجی اغلب بلافاصله و در آغاز حملهٔ سنکوپ دیده می‌شود، به‌ویژه اگر بیمار متعاقب از هوش رفتن، در وضعیت قائم باقی بماند (مثلاً بر روی صندلی دندان‌پزشکی) و لذا خونرسانی مغز وی به‌صورت پایدار کاهش یابد. به‌ندرت، حملهٔ سنکوپ می‌تواند سبب ایجاد تشنج تونیک- کلونیک تمام‌عیار شود. در چنین مواردی، ارزیابی باید بر هر دو مورد زیر متمرکز باشد: علت رویداد سنکوپی؛ و احتمال اینکه بیمار مستعد تشنج‌های راجعه باشد.

تشنج روان‌زاد

تشنج روان‌زاد، نوعی رفتار غیر صرعی است که به تشنج شباهت دارد، و در اغلب موارد، بخشی از واکنش تبدیلی ایجاد

شده توسط ناراحتی روان‌شناختی زمینه‌ای است. برخی رفتارهای خاص مانند چرخاندن سر از یک سمت به سمت دیگر، حرکات لرزشی اندام‌ها به‌صورت نامتقارن و با دامنهٔ وسیع، تکان‌خوردن هر چهار اندام بدون از دست رفتن هشیاری، و تکان‌های شدید لگن بیشتر از آنکه با تشنج صرعی همراه باشند، با تشنج روان‌زاد همراه هستند. تشنج روان‌زاد اغلب بیشتر از تشنج صرعی به‌طول انجامیده و ممکن است ظرف مدت چند دقیقه تا چند ساعت شدت یافته و تقلیل یابد. مع‌هذا، تمایز گذاردن میان این دو فقط بر اساس معیارهای بالینی گاهی دشوار است، و در این میان مثال‌های پرشماری از خطاهای تشخیصی صرع‌شناسان باتجربه وجود دارند. این امر به‌ویژه دربارهٔ تشنج روان‌زادی صدق می‌کند که شبیه تشنج کانونی با علایم بدشناختی است، زیرا تظاهرات رفتاری تشنج کانونی (به‌ویژه با منشأ قطعهٔ پیشانی) می‌توانند بسیار غیر عادی باشند، و در هر دو مورد، EEG متداول تهیه شده از سطح سر می‌تواند طبیعی باشد. پایش ویدئو- EEG در هنگامی که علایم به‌دست آمده از شرح حال، پزشک را به‌تشخیص رهنمون نمی‌سازند، بسیار مفید است. تشنج تونیک- کلونیک منتشر همواره سبب ایجاد اختلالات قابل‌ملاحظه‌ای در EEG در حین تشنج و پس از آن می‌شود. در موارد شک به تشنج کانونی با منشأ قطعهٔ گیجگاهی، استفاده از الکترودهای اضافی در نقاطی به‌غیر از نقاط استاندارد بر روی پوست سر (مانند الکترودهای شب‌پره‌ای) ممکن است برای تعیین کانون تشنج ضرورت یابد. اندازه‌گیری سطح پرولاکتین سرم نیز می‌تواند به افتراق بین تشنج عضوی و روان‌زاد کمک کند، زیرا اکثر تشنج‌های منتشر و برخی از تشنج‌های کانونی با افزایش پرولاکتین سرم (در مدت ۳۰ دقیقهٔ بلافاصله پس از تشنج) همراه هستند، درحالی‌که چنین موضوعی برای تشنج روان‌زاد صدق نمی‌کند. مطرح شدن تشخیص تشنج روان‌زاد، تشخیص صرع هم‌زمان را رد نمی‌کند، زیرا این دو در اغلب موارد به‌طور هم‌زمان وجود دارند.

درمان تشنج و صرع

درمان بیمار مبتلا به اختلال تشنجی تقریباً همواره چندوجهی بوده و شامل موارد زیر است: درمان وضعیت‌های زمینه‌ای که سبب ایجاد تشنج شده و یا در ایجاد آن نقش دارند؛ پرهیز از عوامل برانگیزاننده؛ مهار تشنج راجعه از طریق درمان پیشگیرانه با داروهای ضد صرع یا جراحی؛ و پرداختن به انواع گوناگونی از مسائل روان‌شناختی و اجتماعی. با توجه به علل و انواع متفاوت و پرشمار تشنج و نیز تفاوت‌های موجود در اثربخشی و توکسیسیتهٔ داروهای ضد صرع برای هر بیمار، طرح‌های درمانی باید برای هر بیمار به‌طور جداگانه تدوین شوند. در تقریباً تمامی موارد، نورولوژیست دارای تجربه در امر درمان صرع، باید راهبُرد درمانی را طراحی کرده و بر اجرای آن نظارت کند. به‌علاوه، بیماران دچار صرع مقاوم یا بیماران نیازمند درمان با چندین داروی ضد صرع باید همواره تحت مراقبت منظم یک نورولوژیست قرار داشته باشند.

درمان وضعیت‌های زمینه‌ای

اگر تنها علت تشنج، نوعی اختلال متابولیک مانند اختلال در گلوکز یا الکترولیت‌های سرم باشد، آنگاه هدف درمان عبارت خواهد بود از برطرف ساختن مشکل متابولیک مربوطه و پیشگیری از عود آن. درمان با داروهای ضد صرع معمولاً ضروری نیست، مگر آنکه اختلال متابولیک مورد نظر را نتوان به‌سرعت اصلاح کرد و بیمار در معرض خطر تشنج بیشتر قرار داشته باشد. اگر علت آشکار تشنج، نوعی دارو (مانند تئوفیلین) یا مصرف مواد غیر مجاز (مانند کوکائین) بوده است، آنگاه درمان مناسب همانا پرهیز از آن دارو یا ماده خواهد بود؛ معمولاً هیچ نیازی به تجویز داروهای ضد صرع وجود ندارد، مگر آنکه تشنج بعدی در غیاب این عوامل برانگیزاننده رخ دهد.

تشنج ناشی از ضایعهٔ ساختمانی دستگاه عصبی مرکزی مانند تومور مغزی، ناهنجاری عروقی، یا آبسهٔ مغزی ممکن است پس از درمان مناسب ضایعهٔ زمینه‌ای دیگر عود نکند. مع‌هذا، به‌رغم برداشتن ضایعهٔ ساختمانی مورد نظر، این خطر وجود دارد که کانون تشنج در بافت‌های اطراف باقی مانده باشد و یا آنکه به‌صورت نوپدید و در اثر گلیوز یا سایر فرآیندهای القا شده توسط جراحی، پرتوتابی، یا درمان‌های دیگر ایجاد شود. بنابراین اکثر بیماران به‌مدت حداقل ۱ سال بر روی نوعی داروی ضد صرع نگه‌داشته می‌شوند، و

تلاش برای قطع دارو فقط در صورتی انجام می‌شود که بیمار کاملاً بدون تشنج بوده باشد. اگر تشنج نسبت به درمان دارویی مقاوم باشد، بیمار ممکن است با عمل جراحی و برداشت بخشی از مغز که دچار صرع است، بهبود یابد (ادامهٔ مطلب را ببینید).

پرهیز از عوامل برانگیزاننده

متأسفانه، اطلاعات اندکی دربارهٔ عواملی اختصاصی که دقیقاً تعیین می‌کنند تشنج در چه زمانی در بیمار مبتلا به صرع رخ خواهد داد، در دست است. برخی بیماران می‌توانند شرایط خاصی که به‌نظر می‌رسد سبب کاهش آستانهٔ تشنج‌شان می‌شود را شناسایی کنند؛ چنین بیمارانی باید از این شرایط پرهیز کنند. برای مثال، به بیماری که متعاقب محرومیت از خواب دچار تشنج می‌شود، باید توصیه کرد برنامه‌ای طبیعی را برای خواب خود حفظ کند. بسیاری از بیماران متوجه وجود رابطه‌ای میان مصرف الکل و تشنج می‌شوند، و باید آنان را تشویق کرد تا عادت مصرف الکل خود را اصلاح کنند. به‌علاوه، موارد نسبتاً نادری از بیمارانی وجود دارند که تشنج‌شان در اثر محرک‌هایی کاملاً اختصاصی مانند مانیتور بازی‌های ویدئویی، موسیقی، یا صدای کلام یک فرد ایجاد می‌شود («صرع رفلکسی»). از آنجایی‌که در اغلب موارد رابطه‌ای میان استرس و تشنج وجود دارد، شیوه‌های کاهش استرس مانند ورزش، مراقبه، و مشاوره می‌توانند مفید واقع شوند.

درمان با داروهای ضد صرع

درمان با داروی ضد صرع، اساس درمان برای اکثر بیماران مبتلا به صرع است. هدف کلی عبارت است از پیشگیری کامل از تشنج، بدون ایجاد هرگونه عوارض جانبی ناخواسته، و ترجیحاً با یک دارو و با دوزی که رعایت آن برای بیمار آسان باشد. طبقه‌بندی تشنج از مؤلفه‌های مهم در طراحی طرح درمانی است، زیرا برخی داروهای ضد صرع دارای فعالیت‌های متفاوتی علیه انواع مختلف تشنج هستند. مع‌هذا، هم‌پوشانی قابل‌ملاحظه‌ای میان بسیاری از داروهای ضد صرع وجود دارد، به‌نحوی‌که انتخاب درمان اغلب با توجه به نیازهای اختصاصی فرد بیمار (و به‌ویژه ارزیابی وی از عوارض جانبی) صورت می‌گیرد.

زمان آغاز درمان با داروی ضد صرع درمان با داروی ضد صرع باید در هر بیمار دچار تشنج راجعه با علت ناشناخته یا علت شناخته‌شده‌ای که قابل برگشت نیست، آغاز شود. البته هنوز در مورد آغاز درمان در بیماری که فقط یک تشنج واحد را تجربه کرده است، اختلاف نظر وجود دارد. بیماران دچار یک تشنج واحد ناشی از ضایعه‌ای شناسایی شده مانند تروما، عفونت، یا تومور دستگاه عصبی مرکزی، که در آنها شواهد محکمی وجود دارد که نشان می‌دهد ضایعهٔ مربوطه، صرع‌زا است، باید تحت درمان قرار گیرند. خطر عود تشنج در بیمار دچار تشنج نهان‌زاد یا مشخصاً بدون عامل برانگیزاننده، به‌طور قطعی روشن نبوده، ولی برآوردهای به‌عمل آمده از ۳۱ درصد تا ۷۱ درصد در ۱۲ ماه نخست پس از تشنج اولیه حکایت دارند. علت این عدم قطعیت، همانا وجود تفاوت‌هایی در نوع تشنج زمینه‌ای و علل مندرج در مطالعات اپیدمیولوژیک گوناگون منتشر شده است. عوامل خطرساز مورد قبول همگان که با تشنج راجعه مرتبط هستند، موارد زیر را شامل می‌شوند: (۱) غیر طبیعی بودن معاینهٔ نورولوژیک؛ (۲) تشنجی که به‌صورت استاتوس اپیلپتیکوس تظاهر می‌کند؛ (۳) فلج تاد پس از تشنج؛ (۴) سابقهٔ خانوادگی قوی از تشنج؛ (۵) EEG غیر طبیعی. اکثر بیماران دارای یک یا چند مورد از این عوامل خطرساز باید تحت درمان قرار گیرند. مواردی مانند اشتغال یا رانندگی نیز می‌توانند بر تصمیم‌گیری در زمینهٔ آغاز یا عدم آغاز درمان تأثیر گذارند. برای مثال، بیمار دچار یک تشنج واحد و نهان‌زاد که شغل وی به رانندگی وابسته است، ممکن است ترجیح دهد تا به‌جای پذیرفتن خطر عود تشنج و خطر بالقوهٔ محرومیت از رانندگی، داروی ضد صرع مصرف کند.

انتخاب داروهای ضد صرع داروهای ضد صرع موجود در بازار ایالات متحده در جدول ۸-۴۴۵ نشان داده شده‌اند، و فهرست ویژگی‌های فارماکولوژیک اصلی

جدول ۸-۴۴۵ انتخاب داروهای ضد صرع

تونیک- کلونیک با آغاز منتشر	کانونی	غیاب معمول	غیاب غیر معمول، میوکلونیک، آتونیک
خط اول			
لاموتریژین والپروئیک اسید	لاموتریژین کاربامازپین اُکس‌کاربازپین فنی‌توئین لِوتیراستام	والپروئیک اسید اتوسوکسیمید لاموتریژین	والپروئیک اسید لاموتریژین توپیرامات
جایگزین			
زونیسامید[a] فنی‌توئین کاربامازپین اُکس‌کاربازپین توپیرامات فنوباربیتال پریمیدون فِلبامات	توپیرامات زونیسامید[a] والپروئیک اسید تیاگابین[a] گاباپنتین[a] لاکوزامید[a] اِزوگابین[a] فنوباربیتال پریمیدون فِلبامات	لاموتریژین کلونازپام	کلونازپام فِلبامات کلوبازام روفینامید

a. به‌عنوان درمان کمکی.

داروهایی که به‌طور شایع مصرف می‌شوند نیز در جدول ۹-۴۴۵ ارائه شده است. در سرتاسر جهان، داروهای قدیمی‌تر مانند فنی‌توئین، والپروئیک اسید، کاربامازپین، فنوباربیتال، و اتوسوکسیمید معمولاً به‌عنوان درمان خط اول برای اکثر اختلالات تشنجی مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا اثربخشی آنها در مجموع، به‌اندازهٔ اثربخشی داروهایی است که به‌تازگی به بازار عرضه شده‌اند و روی‌هم‌رفته به‌مراتب ارزان‌تر هم هستند. اکثر داروهای جدیدی که در دههٔ گذشته در دسترس قرار گرفته‌اند، به‌صورت درمان افزودنی یا جایگزین استفاده می‌شوند، هرچند که امروزه بسیاری از آنها به‌عنوان درمان تک‌دارویی خط اول تجویز می‌شوند.

علاوه بر اثربخشی، از سایر عوامل مؤثر بر انتخاب داروی اولیه می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: راحت بودن دوزبندی (مانند یک بار در روز در مقایسه با سه یا چهار بار در روز) و عوارض جانبی بالقوه. در این راستا، شماری از داروهای جدیدتر دارای مزیت تداخل دارویی کمتر و دوزبندی آسان‌تر هستند. تقریباً تمتمی داروهای ضد صرعی که به‌طور رایج تجویز می‌شوند، می‌توانند سبب ایجاد عوارض جانبی مشابه و وابسته به دوز مانند رخوت‌زایی، آتاکسی، و دوبینی شوند. مصرف بلندمدت برخی ترکیبات در بزرگسالان و به‌ویژه در سالمندان می‌تواند سبب پوکی استخوان شود. برای اطمینان از آنکه این عوارض جانبی به‌موقع شناسایی و برطرف می‌شوند، پیگیری دقیق الزامی است. اکثر داروهای قدیمی و برخی از داروهای جدیدتر نیز می‌توانند سبب ایجاد توکسیسیتهٔ فرد- ویژه مانند بثورات جلدی، سرکوب مغز استخوان، یا توکسیسیتهٔ کبدی شوند. این عوارض جانبی اگرچه نادر هستند، ولی باید در هنگام انتخاب دارو مد نظر قرار گیرند، و در ضمن لازم است بیماران، آموزش‌های مربوط به علایم یا نشانه‌هایی را دریافت کنند که باید آنها را به اطلاع

جدول ۹-۴۴۵ دوز و عوارض جانبی داروهای ضد صرع رایج

نام ژنریک	نام تجاری	مصارف اصلی	دوز معمول؛ فاصلهٔ بین دوزها	نیمه عمر	گسترهٔ درمانی	عوارض جانبی: نورولوژیک	عوارض جانبی: سیستمیک	تداخلات دارویی[a]
کاربامازپین	تگرتول[c]	تونیک- کلونیک با شروع کانونی	۶۰۰-۱۸۰۰mg/d (۱۵-۳۵mg/kg در کودکان)؛ ۲ بار در روز (کپسول یا قرص)، ۳-۴ بار در روز (سوسپانسیون خوراکی)	۱۰-۱۷ ساعت (متغیر به‌دلیل خود- القایی؛ که ۳-۵ هفته پس از آغاز، کامل می‌شود)	۴-۱۲μg/mL	آتاکسی گیجی دوبینی سرگیجه	کم‌خونی آپلاستیک لکوپنی تحریک گوارشی توکسیسیتهٔ کبدی هیپوناترمی	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b] اریترومایسین، پروپوکسی‌فن، ایزونیازید، سایمتیدین، فلوکستین سبب افزایش سطح آن می‌شوند
کلوبازام	اُنفی	سندرم لنوکس- گشتاوت	۵-۲۰mg/d) ۱۰-۴۰mg/d در بیماران با وزن بدن کمتر از ۳۰kg)؛ ۲ بار در روز	۳۶-۴۲ ساعت (۷۱-۸۲ ساعت برای متابولیت کمتر فعال)	مشخص نیست	خستگی رخوت‌زایی آتاکسی پرخاشگری بی‌خوابی	یبوست بی‌اشتهایی بثورات پوستی	مهارکننده‌های CYP2C19 سبب افزایش سطح آن می‌شوند
کلونازپام	کلونوپین	غیاب غیاب غیرمعمول میوکلونیک	۱-۱۲mg/d؛ ۱ تا ۳ بار در روز	۲۴-۴۸ ساعت	۱۰-۷۰ng/mL	آتاکسی رخوت‌زایی بی‌حالی	بی‌اشتهایی	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b]
اتوسوکسیمید	زارونتین	غیاب	۷۵۰-۱۲۵۰mg/d (۲۰-۴۰mg/kg)؛ ۱ تا ۲ بار در روز	۶۰ ساعت، بزرگسالان ۳۰ ساعت، کودکان	۴۰-۱۰۰μg/mL	آتاکسی بی‌حالی سردرد	تحریک گوارشی بثورات پوستی سرکوب مغز استخوان	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b] والپروئیک اسید سبب افزایش سطح آن می‌شود

جدول ۹-۴۴۵ دوز و عوارض جانبی داروهای ضد صرع رایج ـــ ادامه

نام ژنریک	نام تجاری	مصارف اصلی	دوز معمول؛ فاصلهٔ بین دوزها	نیمه عمر	گسترهٔ درمانی	عوارض جانبی: نورولوژیک	عوارض جانبی: سیستمیک	تداخلات دارویی[a]
ازوگابین	پوتیگا	با آغاز کانونی	۸۰۰–۱۲۰۰mg/d؛ ۳ بار در روز	۷–۱۱ ساعت	مشخص نیست	گیجی خستگی رخوت‌زایی سردرگمی سرگیجه لرزش	اختلالات کلیوی تغییر رنگ پوست هدایت قلبی (طولانی شدن فاصلهٔ QT) احتباس ادرار	داروهـای القـاکننـدهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b]
فلبامات	فلباتول	با آغاز کانونی سندرم لنوکس-گستاوت تونیک- کلونیک	۲۴۰۰–۳۶۰۰mg/d؛ ۳ تا ۴ بار در روز	۱۶–۲۲ ساعت	۳۰–۶۰μg/mL	بی‌خوابی گیجی رخوت‌زایی سردرد	کم‌خونی آپلاستیک نارسایی کبدی کاهش وزن تحریک گوارشی	سبب افزایش فنی‌توئین، والپروئیک اسید، متابولیت فعال کاربامازپین می‌شود
گاباپنتین	نورونتین	با آغاز کانونی	۹۰۰–۲۴۰۰mg/d؛ ۳ تا ۴ بار در روز	۵–۹ ساعت	۲–۲۰μg/mL	رخوت‌زایی گیجی آتاکسی خستگی	تحریک گوارشی افزایش وزن ادم	بدون تداخل قابل ملاحظهٔ شناخته‌شده
لاکوزامید	ویمپات	با آغاز کانونی	۲۰۰–۴۰۰mg/d؛ ۲ بار در روز	۱۳ ساعت	مشخص نیست	گیجی آتاکسی دوبینی سرگیجه	تحریک گوارشی هدایت قلبی (طولانی شدن فاصلهٔ PR)	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b]

جدول ۹-۴۴۵ دوز و عوارض جانبی داروهای ضد صرع رایج ـــ ادامه

نام ژنریک	نام تجاری	مصارف اصلی	دوز معمول؛ فاصلهٔ بین دوزها	نیمه عمر	گسترهٔ درمانی	عوارض جانبی: نورولوژیک	عوارض جانبی: سیستمیک	تداخلات دارویی[a]
لاموتریژین	لامیکتال[c]	با آغاز کانونی تونیک- کلونیک عیاب غیر معمول میوکلونیک سندرم لنوکس- گستاوت	۱۵۰-۵۰۰mg/d؛ ۲ بار در روز (فوری- رهش)، روزی ۱ بار (گسترده- رهش) (برای رژیم‌های همراه با والپروئیک اسید، دوز روزانه کمتر است؛ برای رژیم‌های همراه با نوعی القاکنندهٔ آنزیمی، دوز روزانه بیشتر است)	۲۵ ساعت ۱۴ ساعت (با القاکننده‌های آنزیمی)، ۵۹ ساعت (با والپروئیک اسید)	۲/۵-۲۰μg/mL	گیجی دوبینی رخوت‌زایی آتاکسی سردرد	بثورات پوستی سندرم استیونس- جانسون	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی[b] و ضد بارداری‌های خوراکی سبب کاهش سطح آن می‌شوند
لوتیراستام	کپرا[c]	با آغاز کانونی	۱۰۰۰-۳۰۰۰mg/d؛ ۲ بار در روز (فوری- رهش)، روزی ۱ بار (گسترده- رهش)	۶-۸ ساعت	۴-۴۵μg/mL	رخوت‌زایی خستگی ناهماهنگی تغییرات خُلقی	کم‌خونی لکوپنی	بدون تداخل قابل ملاحظهٔ شناخته‌شده
اُکس‌کاربازپین	تری‌لپتال	با آغاز کانونی تونیک- کلونیک	۹۰۰-۲۴۰۰mg/d (۳۰-۴۵mg/kg در کودکان)؛ ۲ بار در روز	۱۰-۱۷ ساعت (برای متابولیت فعال)	۱۰-۳۵μg/mL	خستگی آتاکسی گیجی دوبینی سرگیجه سردرد	کاربامازپین را ببینید	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b] می‌تواند سبب افزایش فنی‌توئین شود

جدول ۹-۴۴۵ دوز و عوارض جانبی داروهای ضد صرع رایج ـــ ادامه

نام ژنریک	نام تجاری	مصارف اصلی	دوز معمول؛ فاصلهٔ بین دوزها	نیمه عمر	گسترهٔ درمانی	عوارض جانبی: نورولوژیک	عوارض جانبی: سیستمیک	تداخلات دارویی[a]
فنوباربیتال	لومینال	تونیک- کلونیک با آغاز کانونی	۶۰-۱۸۰mg/d؛ ۱ تا ۳ بار در روز	۹۰ ساعت	۱۰-۴۰µg/mL	رخوت‌زایی آتاکسی سردرگمی گیجی کاهش شهوت افسردگی	بثورات پوستی	والپروئیک اسید و فنی‌توئین سبب افزایش سطح آن می‌شوند
فنی‌توئین (دی‌فنیل‌هیدانتوئین)	دیلانتین	تونیک- کلونیک با آغاز کانونی	۳۰۰-۴۰۰mg/d (۳-۶mg/kg در بزرگسالان؛ ۴-۸mg/kg در کودکان)؛ ۱ تا ۳ بار در روز	۲۴ ساعت (با تغییرات بسیار، وابسته به دوز)	۱۰-۲۰µg/mL	گیجی دوبینی آتاکسی ناهماهنگی سردرگمی	هیپرپلازی لثه لنفادنوپاتی پُرمویی نرمی استخوان خشن شدن چهره بثورات پوستی	ایزونیازید، سولفونامیدها، فلوکستین سبب افزایش سطح آن می‌شوند داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b] تغییر متابولیسم فولات
پریمیدون	مایسولین	تونیک- کلونیک با آغاز کانونی	۷۵۰-۱۰۰۰mg/d؛ ۲ تا ۳ بار در روز	پریمیدون، ۱۵-۸ ساعت فنوباربیتال، ۹۰ ساعت	پریمیدون، ۴-۱۲µg/mL فنوباربیتال، ۱۰-۴۰µg/mL	همانند فنوباربیتال		والپروئیک اسید سبب افزایش سطح آن می‌شود فنی‌توئین سبب کاهش سطح آن می‌شود (افزایش تبدیل به فنوباربیتال)

جدول ۹-۴۴۵ دوز و عوارض جانبی داروهای ضد صرع رایج ــــ ادامه

نام ژنریک	نام تجاری	مصارف اصلی	دوز معمول؛ فاصلهٔ بین دوزها	نیمه عمر	گسترهٔ درمانی	عوارض جانبی: نورولوژیک	عوارض جانبی: سیستمیک	تداخلات دارویی[a]
روفینامید	بانزل	سندرم لنوکس-گشتاوت	۳۲۰۰mg/d (۴۵mg/kg در کودکان)؛ ۲ بار در روز	۶-۱۰ ساعت	مشخص نیست	رخوت‌زایی خستگی گیجی آتاکسی سردرد دوبینی	تحریک گوارشی لکوپنی هدایت قلبی (کوتاه شدن فاصلهٔ QT)	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b] والپروئیک اسید سبب افزایش سطح آن می‌شود می‌تواند سبب افزایش فنی‌توئین شود
تیاگابین	گابیتریل	با آغاز کانونی	۳۲-۵۶mg/d؛ ۲ تا ۴ بار در روز (به‌عنوان داروی کمکی در رژیم دارویی ضد صرع القاکنندهٔ آنزیمی)	۲-۵ ساعت (با القاکنندهٔ آنزیمی)، ۷-۹ ساعت (بدون القاکنندهٔ آنزیمی)	مشخص نیست	سردرگمی رخوت‌زایی افسردگی گیجی مشکلات تکلم یا زبان پارستزی روان‌پریشی	تحریک گوارشی	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b]
توپیرامات	توپاماکس	با آغاز کانونی تونیک- کلونیک سندرم لنوکس- گشتاوت	۲۰۰-۴۰۰mg/d؛ ۲ بار در روز (فوری- رهش)، روزی ۱ بار (گسترده- رهش)	۲۰ ساعت	۲-۲۰μg/mL	کند شدن عملکردهای روانی- حرکتی رخوت‌زایی مشکلات تکلم یا زبان خستگی پارستزی	سنگ‌های کلیوی (از مصرف همزمان با سایر مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز پرهیز کنید) گلوکوم کاهش وزن کاهش تعریق	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b]

جدول ۹-۴۴۵ دوز و عوارض جانبی داروهای ضد صرع رایج ـــ ادامه

نام ژنریک	نام تجاری	مصارف اصلی	دوز معمول؛ فاصلهٔ بین دوزها	نیمه عمر	گسترهٔ درمانی	عوارض جانبی: نورولوژیک	عوارض جانبی: سیستمیک	تداخلات دارویی[a]
والپروئیک اسید (والپروئات سدیم، دیوالپروئکس سدیم)	دپاکین دپاکوت[c]	تونیک- کلونیک غیاب غیاب غیرمعمول میوکلونیک با آغاز کانونی آتونیک	۷۵۰-۲۰۰۰mg/d (۲۰-۶۰mg/kg)؛ ۲ تا ۴ بار در روز (فوری- رهش و دیر- رهش)، روزی ۱ بار (گسترده- رهش)	۱۵ ساعت	۵۰-۱۲۵µg/mL	آتاکسی رخوت‌زایی لرزش	توکسیسیتهٔ کبدی ترومبوسیتوپنی تحریک گوارشی افزایش وزن طاسی گذرا افزایش آمونیاک خون	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b]
زونیسامید	زونگران	با آغاز کانونی تونیک- کلونیک	۲۰۰-۴۰۰mg/d؛ ۱ تا ۲ بار در روز	۶۸-۵۰ ساعت	۱۰-۴۰µg/mL	رخوت‌زایی گیجی سردرگمی سردرد روان‌پریشی	بی‌اشتهایی سنگ‌های کلیوی کاهش تعریق	داروهای القاکنندهٔ آنزیمی سبب کاهش سطح آن می‌شوند[b]

a. فقط به‌عنوان مثال؛ برای آگاهی از فهرست جامع تمامی تداخلات دارویی بالقوه، به منابع دیگر رجوع کنید. b. فنی‌توئین، کاربامازپین، فنوباربیتال. c. فرآوردهٔ گسترده- رهش آن نیز در دسترس است.

پزشـک خـود برسـانند. بـرای برخـی داروهـا، انجـام تست‌های آزمایشگاهی (ماننـد شـمارش کامـل خـون و تست‌های عملکرد کبدی) قبـل از آغـاز درمـان (بـرای تعیـین مقـادیر پایـه) و در حـین دوزبنـدی اولیـه و تیتراسیون داروی مورد نظر توصیه می‌شوند. نکتهٔ مهـم در این میان آن است که نتایج برخـی مطالعـات نشـان داده‌اند آن دسته از افراد آسیایی که حامل آلل آنتی‌ژن لکوسـیت انسـانی HLA-B*1502 هسـتند، در معـرض خطر بسیار بالای واکـنش‌هـای پوسـتی جـدی ناشـی از کاربامازپین و فنی‌توئین قـرار دارنـد. در نتیجـه، زمینـهٔ نژادی و ژنوتیپ نیز عوامل دیگری هستند کـه بایـد در هنگام انتخاب دارو مد نظر قرار گیرند.

انتخاب داروی ضد صرع برای تشنج کـانونی کاربامـازپین (یـا دارویـی مشـابه بـا آن بـه‌نـام اُکس‌کاربـازپین)، لاموتریژین، فنـی‌تـوئین، و لِوِتیراسـتام، در حـال حاضـر داروهای انتخابی تأیید شده بـرای درمـان اولیـهٔ تشـنج کانونی و از جمله تشنجی است که گسترش یافتـه و بـه تشنج منتشر تبدیل می‌شود. ایـن داروهـا روی‌هـم‌رفتـه دارای اثربخشی بسیار مشابهی هستند، ولی تفـاوت‌هـای موجـــود از نظـــر فارماکوکینتیـــک و توکسیســـیته، شاخص‌های اصلی برای تجویز آنها به هر بیمـار قلمـداد می‌شوند. برای مثال، مزیت کاربامـازپین (کـه بـه‌شـکل گسترده- رهش نیز موجود مـی‌باشـد)، آن اسـت کـه متابولیسم آن تابع فارماکوکینتیک درجهٔ اول است، و لذا رابطـــه‌ای خطـــی میـــان دوز دارو، ســـطوح ســـرمی، و توکسیسیتهٔ آن وجود دارد. کاربامازپین می‌توانـد سـبب ایجاد لکوپنی، کم‌خونی آپلاستیک، یا توکسیسیتهٔ کبـدی شده و لذا در بیماران مستعد بـه ایـن مشـکلات، منـع مصـرف دارد. مزیـت اُکس‌کاربـازپین آن اسـت کـه به‌شیوه‌ای متابولیزه می‌شود که متابولیت مسـبب برخـی از اثـــرات جـــانبی کاربامـــازپین را تولیـــد نمـــی‌کنـــد. اُکس‌کاربازپین تداخلات دارویی کمتری نیز در مقایسـه با کاربامازپین دارد. لاموتریژین از نظر عـوارض جـانبی، معمولاً به‌خوبی تحمل می‌شود. مع‌هـذال، بیمـاران بایـد کاملاً از نظر احتمال بروز بثورات پوستی در حـین آغـاز درمان گوش‌به‌زنگ باشند. این بثورات می‌توانند بسـیار شدید بوده و در صـورت عـدم شناسـایی و عـدم قطـع بلافاصلهٔ دارو، بـه ایجـاد سـندرم اسـتیونس- جانسـون منجر شوند. البته اگر این دارو با دوزهای ابتدایی پـایین آغاز شده و تیتراسیون آن بـه‌آهسـتگی صـورت گیـرد، می‌توان این خطـر را کـاهش داد. لامـوتریژین بایـد در هنگامی که به‌صورت درمان افزودنی به والپروئیک اسید تجویز می‌شود، با دوزهای ابتدایی پایین‌تـر آغـاز شـود، زیرا والپروئیک اسید سبب مهار متابولیسم لامـوتریژین شده و نیمه‌عمـر آن را بـه‌میـزان چشمگیری افـزایش می‌دهد. فنی‌توئین دارای نیمه‌عمر نسبتاً طـولانی بـوده و این مزیت را دارد که می‌توان آن را یـک یـا دو بـار در روز تجویز کرد (و نه دو یا سه بار در روز که در مـورد بسیاری از داروهـای دیگـر صـدق مـی‌کنـد). مـع‌هـذا، فنی‌توئین دارای کینتیک غیر خطی است، بـه‌طـوری‌کـه افزایش مختصر دوز فنی‌توئین به مقادیری بـالاتر از دوز نگه‌دارندهٔ استاندارد می‌تواند سبب ایجاد عوارض جانبی شدید شود. این یکی از علل اصلی توکسیسـیتهٔ حـاد بـا فنی‌توئین است. مصرف بلندمدت فنی‌تـوئین بـا اثـرات نامطلوبی بر روی زیبایی (ماننـد پُرمـویی، خشـن شـدن چهـره، هیپرتروفـی لثـه) و اثراتـی بـر روی متابولیسـم استخوان همراه است. به‌دلیل وجود همین اثرات جـانبی، پزشکان اغلب از تجویز فنی‌توئین برای بیمـاران جـوانی که ممکن است تا سالیانی متمادی نیازمند مصـرف دارو باشند، پرهیز می‌کنند. لِوِتیراستام این مزیت را دارد کـه فاقد هرگونه تداخل دارویی است، و لذا این دارو به‌ویـژه برای سالمندان و بیمارانی که داروهای دیگـری مصـرف مـی‌کننـد، بسـیار مناسـب اسـت. مـع‌هـذا، تعـداد قابـل‌ملاحظـه‌ای از بیمـارانی کـه لِوِتیراسـتام مصـرف می‌کنند، از تحریـک‌پـذیری، اضـطراب، و سـایر علایـم روان‌پزشکی شکایت دارند. توپیرامـات را مـی‌تـوان هـم برای تشنج کانونی و هم برای تشنج منتشر تجویز کـرد. توپیرامات نیز همانند برخی از سایر داروهای ضد صرع، می‌تواند سبب آهسته‌شدن چشمگیر عملکردهای روانی-حرکتی و ایجاد سایر مشکلات شناختی شود. بـه‌عـلاوه، این دارو نباید به بیمارانی تجویز شـود کـه در معـرض خطر ابتلا به گلوکوم یا سنگ‌های کلیوی قرار دارند.

والپروئیک اسید یک جایگزین اثربخش برای برخـی

بیماران دچار تشنج کانونی است (به‌ویژه هنگامی که تشنج، به‌حالت منتشر تبدیل می‌شود). عوارض جانبی گوارشی این دارو در صورت مصرف فرمولاسیون دیر-رهش آن (دیپاکوت)، کمتر هستند. برای پایش توکسیسیتهٔ ناشی از این دارو، انجام تست‌های آزمایشگاهی الزامی است زیرا والپروئیک اسید به‌ندرت می‌تواند سبب سرکوب برگشت‌پذیر مغز استخوان و توکسیسیتهٔ کبدی شود. از تجویز این دارو به بیماران دارای بیماری قبلی کبدی یا مغز استخوان باید به‌طور کلی پرهیز کرد. نارسایی کبدی مُهلک و برگشت‌ناپذیر که به‌صورت عارضهٔ جانبی فرد- ویژه (و نه وابسته به دوز) تظاهر می‌کند، از عوارض نسبتاً نادر است؛ خطر ایجاد این عارضه در کودکان زیر ۲ سال در بالاترین حد ممکن است، به‌ویژه کودکانی که سایر داروهای ضد صرع مصرف می‌کنند یا دچار اختلالات متابولیسم مادرزادی هستند.

زونیسامید، تیاگابین، گاباپنتین، لاکوزامید، و ازوگابین، داروهای دیگری هستند که هم‌اکنون برای درمان تشنج کانونی با یا بدون گسترش به تشنج منتشر تجویز می‌شوند. فنوباربیتال و سایر ترکیبات باربیتوراتی در گذشته به‌طور رایج به‌عنوان درمان خط اول برای شکل‌های پرشماری از صرع به‌کار می‌رفتند. مع‌هذا، باربیتورات‌ها اغلب سبب ایجاد رخوت در بزرگسالان، بیش‌فعالی در کودکان، و تغییرات شناختی خفیف‌تر دیگری می‌شوند؛ لذا، مصرف آنها باید به شرایطی محدود شود که هیچ درمان جایگزین مناسب دیگری وجود ندارد.

انتخاب داروی ضد صرع برای تشنج منتشر لاموتریژین و والپروئیک اسید هم‌اکنون بهترین انتخاب اولیه برای درمان تشنج تونیک- کلونیک منتشر اولیه به‌شمار می‌روند. توپیرامات، زونیسامید، فنی‌توئین، کاربامازپین، و اُکس‌کاربازپین، داروهای جایگزین مناسبی هستند. والپروئیک اسید در تشنج آتونیک، میوکلونیک، و غیاب نیز بسیار اثربخش است، و لذا داروی انتخابی در آن دسته از بیماران دچار سندرم‌های صرعی منتشر قلمداد می‌شود که دارای انواع تشنج مختلط هستند. نکتهٔ مهم آنکه، کاربامازپین، اُکس‌کاربازپین، و فنی‌توئین می‌توانند سبب بدتر شدن انواع خاصی از تشنج‌های منتشر و از جمله تشنج آتونیک، تونیک، میوکلونیک، و غیاب شوند. اتوسوکسیمید داروی بسیار اثربخشی برای درمان تشنج غیاب بدون عارضه است، ولی در درمان تشنج کانونی یا تونیک- کلونیک جایی ندارد. پایش دوره‌ای شمارش سلول‌های خون الزامی است، زیرا اتوسوکسیمید به‌ندرت سبب سرکوب مغز استخوان می‌شود. به‌نظر می‌رسد لاموتریژین در سندرم‌های صرعی همراه با انواع تشنج منتشر و مختلط مانند JME و سندرم لنوکس- گشتاوت بسیار اثربخش باشد. توپیرامات، زونیسامید، و فِلبامات نیز می‌توانند کارایی گستردهٔ مشابهی داشته باشند.

آغاز درمان و پایش آن

از آنجایی‌که پاسخ به هر داروی ضد صرع، غیر قابل‌پیش‌بینی است، بیماران باید به‌دقت دربارهٔ رویکرد درمانی‌شان آموزش داده شوند. در این میان، هدف آن است که از وقوع تشنج پیشگیری شده و عوارض جانبی درمان نیز به‌حداقل ممکن برسد؛ تعیین دوز بهینه، در اغلب موارد با سعی و خطا صورت می‌گیرد. اگر فراوانی پایهٔ تشنج، پایین باشد، این فرآیند ممکن است چند ماه یا حتی بیشتر به‌طول انجامد. تجویز اکثر داروهای ضد صرع باید نسبتاً به‌آهستگی صورت گیرد تا عوارض جانبی آنها به‌حداقل ممکن برسد. بیماران باید انتظار داشته باشند که عوارض جانبی جزئی مانند رخوت‌زایی خفیف، تغییراتی مختصر در شناخت، یا عدم تعادل، معمولاً ظرف مدت چند روز برطرف شوند. دوزهای آغازین، معمولاً کمترین مقادیر مندرج در ستون دوز در جدول ۹-۴۴۵ هستند. افزایش بعدی دوز، باید فقط پس از رسیدن به وضعیت ثابت با دوز قبلی صورت گیرد (یعنی پس از سپری شدن حداقل پنج نیمه‌عمر).

پایش سطوح سرمی داروی ضد صرع می‌تواند برای تعیین برنامهٔ دوزبندی اولیه بسیار مفید باشد. مع‌هذا، گستره‌های درمانی منتشر شده برای غلظت‌های سرمی دارو، تنها رهنمودی تقریبی برای تعیین دوز مناسب برای هر بیمار به‌شمار می‌روند. شاخص‌های مهم و کلیدی در این میان، همانا سنجه‌های بالینی مربوط به

فراوانی تشنج و وجود عوارض جانبی هستند، و نه مقادیر آزمایشگاهی. روش‌های عیارسنجی متداول برای تعیین سطوح سرمی دارو، مقدار کل دارو (یعنی هم داروی آزاد و هم داروی متصل به پروتئین) را اندازه‌گیری می‌کنند. مع‌هذا، این غلظت داروی آزاد است که بیانگر سطوح خارج‌سلولی در مغز بوده و بیشترین ارتباط را با اثربخشی دارو دارد. بنابراین، در بیماران دچار کاهش سطح پروتئین‌های سرمی (مانند کاهش آلبومین سرم در اثر اختلال در عملکرد کلیوی یا کبدی) ممکن است نسبت داروی آزاد به داروی متصل به پروتئین افزایش یابد، و در نتیجه غلظت داروی آزاد برای کنترل تشنج کافی باشد. این بیماران دارای سطح داروی «زیردرمانی» بوده، ولی دوز دارو باید تنها در صورتی تغییر یابد که تشنج همچنان غیر قابل کنترل باقی بماند، و نه فقط به‌منظور دستیابی به سطح «درمانی» دارو. در چنین بیمارانی، پایش سطح داروی آزاد نیز مفید خواهد بود. در عمل، پایش سطح داروی ضد صرع، علاوه بر آنکه حین آغاز یا اصلاح درمان مفید است، بیشترین کاربُرد مفید را برای ثبت پایبندی بیمار به درمان دارد.

اگر تشنج به‌رغم افزایش تدریجی دوز تا حداکثر دوز قابل تحمل و پایبندی ثبت شده، همچنان ادامه یابد، آنگاه باید درمان را به داروی ضد صرع دیگری تغییر داد. این اقدام معمولاً با نگه‌داشتن بیمار بر روی داروی نخست و در عین حال افزودن داروی دوم انجام می‌گیرد. دوز داروی دوم باید به‌نحوی تنظیم شود که بدون ایجاد توکسیسیته، سبب کاهش فراوانی تشنج شود. هنگامی که این هدف محقق شد، می‌توان داروی نخست را به‌تدریج قطع کرد (معمولاً ظرف مدت چند هفته، مگر آنکه توکسیسیتهٔ قابل‌ملاحظه‌ای وجود داشته باشد). سپس دوز داروی دوم بسته به پاسخ تشنج به آن و عوارض جانبی، به‌صورت بهینه‌تری تنظیم می‌شود. هرگاه ممکن باشد، هدف باید درمان تک‌دارویی باشد.

زمان قطع درمان

به‌طور کلی، حدود ۷۰ درصد کودکان و ۶۰ درصد کودکانی که تشنج‌شان به‌طور کامل با مصرف داروهای ضد صرع کنترل می‌شود، می‌توانند در نهایت درمان را قطع کنند. در بیمارانی که شرایط زیر حاکم باشد، بالاترین احتمال قطع تشنج پس از قطع دارو وجود دارد: (۱) کنترل طبی کامل تشنج به‌مدت ۱ تا ۵ سال؛ (۲) منفرد بودن نوع تشنج (خواه کانونی و خواه منتشر)؛ (۳) طبیعی بودن معاینهٔ نورولوژیک، و از جمله هوش؛ و (۴) طبیعی بودن EEG. طول مدت قابل قبول برای عدم بروز تشنج، نامشخص بوده، و بدون تردید بسته به شکل مختلف تشنج، متفاوت است. مع‌هذا، منطق حکم می‌کند در بیماری که تمامی معیارهای مذکور برآورده شده‌اند، از انگیزهٔ لازم برای قطع درمان برخوردار است، و منافع و خطرات بالقوهٔ مربوطه را به‌وضوح درک می‌کند، تلاش برای قطع درمان پس از ۲ سال صورت پذیرد. در اکثر موارد، بهتر است دوز داروی مربوطه به‌تدریج و ظرف مدت ۳-۲ ماه کاهش یابد. اکثر موارد عود، در همان ۳ ماه نخست پس از قطع درمان رخ می‌دهند، و به بیماران باید توصیه کرد که در طول این مدت، از موقعیت‌های بالقوه پُرخطر مانند رانندگی یا شنا اجتناب ورزند.

درمان صرع مقاوم

حدود یک‌سوم بیماران دچار صرع، به درمان به یک داروی ضد صرع واحد پاسخ نمی‌دهند، و لذا امتحان کردن ترکیبی از داروها برای کنترل تشنج ضرورت می‌یابد. بیماران دچار صرع کانونی ناشی از نوعی ضایعهٔ ساختمانی زمینه‌ای یا بیماران دچار انواع متعددی از تشنج و تأخیر در رشد و نمو، به‌ویژه ممکن است به داروهای متعددی نیاز پیدا کنند. در حال حاضر هیچ دستورالعمل روشنی برای درمان چند- دارویی منطقی وجود ندارد، هرچند که به‌لحاظ تئوری، ترکیبی از داروهایی با سازوکارهای متفاوت، می‌تواند بیشترین تأثیر مفید را در این زمینه داشته باشد. در اکثر موارد، در درمان ترکیبی اولیه، داروهای خط اول (یعنی کاربامازپین، اُکس‌کاربازپین، لاموتریژین، والپروئیک اسید، لِوِتیراستام، و فنی‌توئین) با یکدیگر ترکیب می‌شوند. اگر این داروها ناموفق باشند، آنگاه افزودن داروهای دیگری مانند توپیرامات، زونیسامید، لاکوزامید،

یا تیاگابین اندیکاسیون دارد. آن دسته از بیماران دچار تشنج میوکلونیک که به والپروئیک اسید مقاوم هستند، ممکن است از اثرات مفید افزودن کلونازپام یا کلوبازام منتفع شوند، و بیماران مبتلا به تشنج غیاب ممکن است به ترکیبی از والپروئیک اسید و اتوسوکسیمید پاسخ دهند. همان اصول مربوط به پایش پاسخ درمانی، توکسیسیته، و سطوح سرمی که دربارهٔ درمان تک‌دارویی صدق می‌کنند، دربارهٔ درمان چند- دارویی نیز صدق می‌کنند، و تداخلات دارویی بالقوه نیز باید شناسایی شوند. اگر هیچ‌گونه بهبودی حاصل نشود، داروی سوم را می‌توان ضمن حفظ دو داروی نخست، اضافه کرد. اگر پاسخی مشاهده شود، دارویی از بین دو داروی نخست که کمترین اثربخشی را دارد یا کمتر تحمل می‌شود، باید به‌تدریج قطع گردد.

درمان جراحی در صرع مقاوم به درمان

حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران مبتلا به صرع، به‌رغم تلاش برای یافتن ترکیبی کارآمد از داروهای ضد صرع، همچنان دچار تشنج می‌شوند. برای برخی از این بیماران، جراحی می‌تواند در کاهش چشمگیر فراوانی تشنج و حتی کنترل کامل تشنج بسیار اثربخش باشد. درک ارزش بالقوهٔ جراحی، به‌ویژه هنگامی مهم است که تشنج بیمار با درمان اولیه کنترل نمی‌شود، زیرا چنین بیمارانی اغلب به داروهای امتحان‌شدهٔ بعدی پاسخ نمی‌دهند. در چنین شرایطی به‌جای قرار دادن بیمار تحت درمان طبی ناموفق به‌مدت چند سال و ترومای روانی- اجتماعی حاصله و افزایش مرگ و میر ناشی از ادامهٔ تشنج، باید تلاشی اثربخش ولی نسبتاً کوتاه‌مدت را برای درمان طبی به‌عمل آورد و سپس بیمار را برای ارزیابی جراحی، ارجاع داد.

شایع‌ترین عمل جراحی برای بیماران مبتلا به صرع قطعهٔ گیجگاهی، شامل برداشتن بخش قدامی- میانی قطعهٔ گیجگاهی (لوبکتومی گیجگاهی) یا برداشتن بخش محدودتری شامل آمیگدال و هیپوکامپ واقع در زیر این قطعه (آمیگدالوهیپوکامپکتومی) است. تشنج کانونی نشأت گرفته از نواحی خارج گیجگاهی را می‌توان با برداشتن بخشی کانونی از قشر نو به‌همراه برداشتن دقیق ضایعهٔ شناسایی شده (ضایعه‌برداری) به‌صورت قطعی درمان کرد. در مواردی که نتایج تست‌های دیگر (مانند MEG، PET، SPECT)، بیانگر وجود ناحیه‌ای کانونی از قشر مغز به‌عنوان منطقهٔ آغاز تشنج باشند، برداشتن قشر نو به‌صورت موضعی و بدون وجود ضایعه‌ای مشخص و شناسایی شده در MRI نیز امکان‌پذیر است. در مواردی که نتوان ناحیهٔ قشری مربوطه را برداشت، گهگاه از ایجاد برش‌های متعدد تحت‌نرم‌شامه‌ای که سبب قطع اتصالات درون‌قشری می‌گردد، برای پیشگیری از گسترش تشنج استفاده می‌شود. برداشتن یک نیمکرهٔ مغز یا برداشت چندقطعه نیز برای برخی از بیماران مبتلا به تشنج شدید ناشی از اختلالاتی در نیمکره مانند بزرگی یک نیمکرهٔ مغز یا سایر اختلالات دیس‌پلاستیک، مفید است، و پژوهشگران نشان داده‌اند که برداشتن جسم پینه‌ای برای درمان تشنج آتونیک یا تونیک ناتوان‌کننده اثربخش است (البته معمولاً هنگامی که این تشنج، بخشی از نوعی سندرم تشنجی مختلط مانند سندرم لِنوکس- گشتاوت باشد).

برای شناسایی اساس ساختمانی و عملکردی اختلال تشنج بیمار، ارزیابی پیش از جراحی طراحی می‌شود. برای تعیین محل آناتومیک کانون تشنج و تعیین رابطهٔ بین فعالیت الکتروفیزیولوژیک غیر طبیعی با تظاهرات رفتاری تشنج، از پایش ویدئو- در حالت بستری استفاده می‌شود. MRI با قدرت تفکیک بالا و ثبت امواج از سر یا سر- شب‌پره معمولاً برای تعیین کانون صرع‌زا کافی است، به‌ویژه هنگامی که یافته‌ها نیز با یکدیگر مطابقت داشته باشند. مطالعات تصویربرداری عملکردی مانند MEG، PET و SPECT، تست‌هایی کمکی هستند که می‌توانند به تعیین یا تأیید محل قرارگیری ناحیهٔ صرع‌زای آشکار کمک کنند. پس از شناسایی محل احتمالی شروع تشنج، می‌توان از تست آموباربیتال درون کاروتید (تست وادا)، و MRI عملکردی برای ارزیابی محل قرارگیری مرکز زبان و حافظه و نیز تعیین پیامدهای عملکردی احتمالی برداشت ناحیهٔ صرع‌زا به‌روش جراحی استفاده کرد. در برخی موارد، ارزیابی غیر تهاجمی استاندارد برای تعیین منطقهٔ شروع تشنج

کافی نبوده، و پایش الکتروفیزیولوژیک تهاجمی، مانند الکترودهای تحت‌سخت‌شامه‌ای یا الکترودهایی که در اعماق مغز کاشته می‌شوند برای تعیین دقیق‌تر محل آغاز تشنج لازم است. با تعیین نقشهٔ قشر مغز در هنگام انجام جراحی، می‌توان تعیین کرد که دقیقاً چه وسعتی از مغز را باید برداشت، و بدین ترتیب عمل برداشت را تا حد امکان محدود ساخت. بدین‌منظور، عمل ثبت الکتروکورتیکوگرافی با استفاده از الکترودهای واقع بر روی سطح مغز صورت می‌گیرد تا وسعت اختلالات صرعی- شکل شناسایی شود. اگر ناحیه‌ای که باید برداشته شود، در داخل یا در نزدیکی نواحی‌ای از مغز قرار داشته باشد که احتمالاً دارای عملکرد حسی- حرکتی یا زبانی هستند، نقشه‌برداری با تحریک الکتریکی مغز در حالی انجام می‌شود که بیمار بیدار است، تا بدین ترتیب، عملکرد نواحی قشری مورد نظر تعیین شده و از برداشت قشر به‌اصطلاح «گویشی» پیشگیری شود و در نتیجه اختلالات پس از عمل جراحی به‌حداقل ممکن برسند.

پیشرفت‌های به‌عمل آمده در تکنیک‌های ریز- جراحی و ارزیابی پیش از عمل جراحی، سبب افزایش ثابتی در میزان موفقیت عمل جراحی صرع شده‌اند. آن دسته از عوارض که‌به‌لحاظ بالینی حایز اهمیت باشند، کمتر از ۵٪ بوده، و استفاده از روش‌های نقشه‌برداری عملکردی از مغز نیز سبب کاهش چشمگیر عوارض نورولوژیک ناشی از برداشت بافت مغز یا بریدن آن شده است. برای مثال، حدود ۷۰٪ بیمارانی که با لوبکتومی گیجگاهی تحت درمان قرار می‌گیرند، بهبود قطعی می‌یابند، و ۱۵ تا ۲۵ درصد آنان نیز حداقل ۹۰٪ کاهش در فراوانی تشنج را تجربه خواهند کرد. در بیمارانی که به‌دلیل ابتلا به اختلالات تشنجی فاجعه‌انگیز ناشی از اختلالات بزرگ نیمکرهٔ مغزی، تحت درمان برداشتن نیمکرهٔ مغز قرار می‌گیرند نیز معمولاً بهبود چشمگیری مشاهده می‌شود. در بررسی گذشته‌نگر، بیماران معمولاً باید همچنان تحت درمان با داروهای ضد صرع قرار گیرند، ولی کاهش چشمگیر تشنج به دنبال عمل جراحی برداشت ضایعه، می‌تواند تأثیر بسیار مفیدی بر روی کیفیت زندگی داشته باشد.

البته تمامی بیمارانی که به درمان طبی مقاوم هستند، نامزدهای مناسبی برای عمل جراحی برداشت ناحیهٔ صرع‌زا به‌شمار نمی‌روند. برای مثال، برخی بیماران، دچار تشنجی هستند که از بیش از یک نقطه نشأت می‌گیرد، و لذا خطر ادامهٔ تشنج یا آسیب بالقوهٔ ناشی از جراحی به‌میزان غیر قابل‌قبولی بالا در آنان بالا است. در برخی از این موارد از تحریک عصب واگ (VNS) استفاده می‌شود، هرچند که نتایج حاصله، محدود بوده و به‌سختی می‌توان پیش‌بینی کرد کدام بیمار از فواید آن بهره‌مند خواهد شد. اخیراً، نوعی ابزار قابل کاشت به‌نام Responsive NeuroStimulation که می‌تواند آغاز تشنج را (گاهی قبل از آنکه تشنج به‌لحاظ بالینی آشکار شود) تشخیص دهد و نوعی تحریک الکتریکی را ایجاد کند، به‌تأیید رسیده است و می‌تواند در برخی بیماران خاص مفید باشد. پژوهشگران هم‌اکنون در حال مطالعهٔ اثربخشی جراحی با پرتو به‌روش استریوتاکتیک، تخریب با حرارت لیزر، و تحریک بخش‌های عمقی مغز (DBS) به‌عنوان گزینه‌های دیگر درمان صرع مقاوم با استفاده از جراحی هستند.

استاتوس اپیلپتیکوس

استاتوس اپیلپتیکوس به تشنج پیوسته و یا به تشنج‌های مجزا و تکراری که با اختلال سطح هشیاری در حدفاصل بین تشنج‌ها همراه است، اطلاق می‌شود. استاتوس اپیلپتیکوس دارای چندین زیرنوع است، از جمله استاتوس اپیلپتیکوس تشنجی منتشر (GCSE) (تشنج الکتروگرافیک منتشر و دایمی، کُما، و حرکات تونیک- کلونیک) و استاتوس اپیلپتیکوس غیرتشنجی (تشنج غیاب دایمی یا تشنج کانونی همراه با سردرگمی یا اختلال ناکامل سطح هشیاری، و حداقل اختلالات حرکتی). طول مدت فعالیت تشنجی کافی برای برآورده شدن تعریف استاتوس اپیلپتیکوس از قدیم‌الایام ۱۵ تا ۳۰ دقیقه تعیین شده است. مع‌هذا، تعریف کاربُردی‌تر آن است که استاتوس اپیلپتیکوس را وضعیتی بدانیم که در آن، طول مدت تشنج، تجویز فوری درمان ضد تشنج را ضروری سازد. برای GCSE، این وضعیت معمولاً هنگامی است که تشنج بیش از ۵ دقیقه به‌طول انجامد.

GCSE نوعی اورژانس بوده و باید بلافاصله درمان شود.

زیرا ممکن است در اثر تشنج طولانی، اختلال عملکرد قلبی- تنفسی، هیپرترمی، و اختلالات متابولیک رخ دهند، و در نتیجه آسیب نورونی برگشت‌ناپذیر ایجاد شود. از این گذشته، دستگاه عصبی مرکزی ممکن است حتی هنگامی آسیب ببیند که بیمار با تجویز داروهای مسدودکنندهٔ عصبی- عضلانی، فلج شده است ولی همچنان تشنج الکتروگرافیک را تجربه می‌کند. شایع‌ترین علل GCSE عبارت‌اند از قطع داروی ضد تشنج یا عدم پایبندی به مصرف آن، اختلالات متابولیک، توکسیسیتهٔ دارویی، عفونت دستگاه عصبی مرکزی، تومورهای دستگاه عصبی مرکزی، صرع مقاوم، و تروما به سر.

در مواردی که بیمار، تشنج آشکار را تجربه می‌کند، GCSE مشهود است. مع‌هذا، پس از سپری شدن ۳۰ تا ۴۵ دقیقه از تشنج بی‌وقفه، نشانه‌های مربوطه ممکن است به‌طور فزاینده‌ای خفیف‌تر شوند. بیماران ممکن است حرکات کلونیک خفیف را تنها در انگشتان و یا حرکات ظریف و سریع چشم‌ها را تجربه کنند. ممکن است دوره‌های حمله‌ای از تاکی‌کاردی، هیپرتانسیون، و اتساع مردمک‌ها نیز وجود داشته باشد. در چنین مواردی، EEG ممکن است تنها روش تأیید تشخیص باشد. بنابراین، اگر تشنج‌های آشکار بیمار قطع شود ولی وی همچنان در حالت کُما باشد، EEG باید انجام شود تا استاتوس اپیلپتیکوسی که همچنان در جریان است، رد شود. بدیهی است هنگامی که بیمار دچار GCSE در طی فرآیند محافظت از راه هوایی، با تجویز داروهای مسدودکنندهٔ عصبی- عضلانی، فلج شده است نیز انجام EEG ضروری است.

نخستین اقدامات در درمان بیمار مبتلا به GCSE عبارت‌اند از توجه به هرگونه مشکل قلبی- تنفسی حاد یا هیپرترمی، انجام معاینهٔ مختصر طبی و نورولوژیک، گرفتن رگ وریدی، و ارسال نمونه‌هایی برای بررسی‌های آزمایشگاهی جهت شناسایی اختلالات متابولیک. آنگاه درمان ضد تشنج باید بدون تأخیر آغاز شود؛ رویکرد درمانی مربوطه در شکل ۳-۴۴۵ نشان داده شده است.

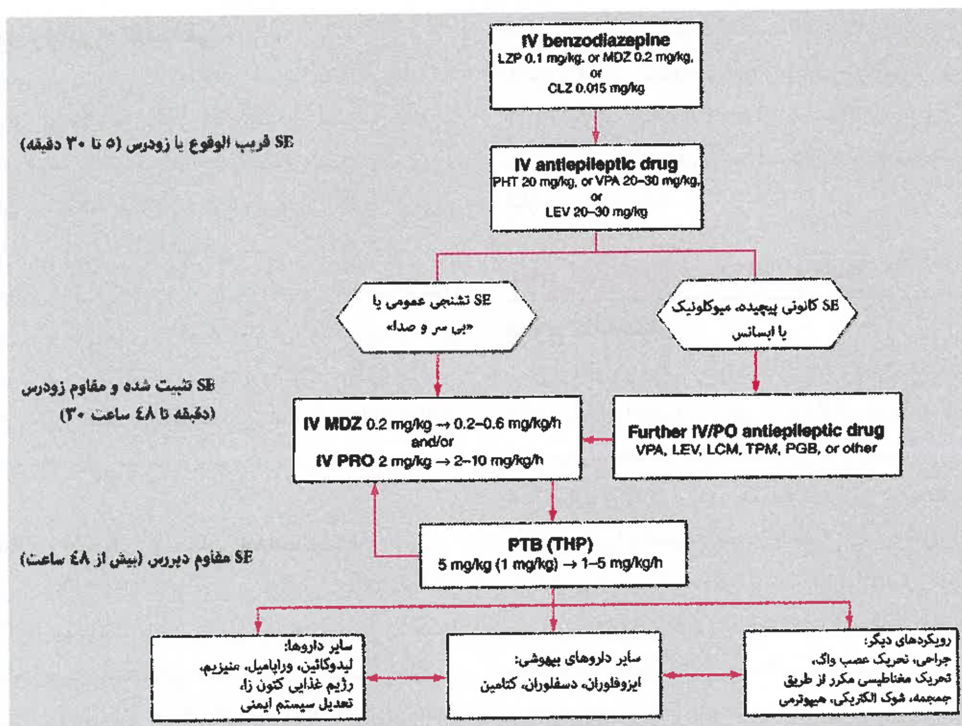
اعتقاد بر این است که درمان استاتوس اپیلپتیکوس غیر تشنجی، از فوریت کمتری در مقایسه با GCSE برخوردار باشد، زیرا تشنجی که در جریان است، با اختلالات متابولیک شدیدی که در GCSE دیده می‌شوند، همراه نیست. مع‌هذا، شواهد موجود نشان می‌دهد که استاتوس اپیلپتیکوس غیر تشنجی، به‌ویژه نوعی که در اثر فعالیت تشنجی کانونی و کنونی ایجاد می‌شود، با آسیب سلولی در محل قرارگیری کانون تشنج همراه است؛ لذا این وضعیت باید در سریع‌ترین زمان ممکن با استفاده از رویکرد کلی شرح داده شده برای GCSE تحت درمان قرار گیرد.

در ورای تشنج: سایر مسایل درمانی

رفتار در حدفاصل بین تشنج‌ها

عوارض جانبی صرع اغلب از تشنج بالینی فراتر رفته، و وسعت این اثرات تا حد بسیار به علت صرع، فراوانی و شدت تشنج، و عوارض درمان ضد صرع بستگی دارد. بسیاری از بیماران مبتلا به صرع، در حدفاصل بین تشنج‌ها کاملاً طبیعی بوده و زندگی بسیار موفق و کارآمدی را تجربه می‌کنند. در نقطهٔ مقابل، بیماران دچار تشنج ثانویه به اختلالات رشد و نموی یا آسیب مغزی اکتسابی، ممکن است دچار اختلال عملکرد شناختی و سایر اختلالات نورولوژیک باشند. اختلالات مکرر در EEG حدفاصل بین تشنج‌ها با اختلال عملکرد جزئی حافظه و توجه همراه هستند. بیمارانی که تشنج‌هایی پرشمار (به‌ویژه تشنج‌هایی نشأت گرفته از قطعهٔ گیجگاهی) را تجربه می‌کنند، اغلب اختلال در حافظهٔ کوتاه‌مدت را گزارش می‌دهند که ممکن است با گذشت زمان پیشرفت کند.

بیماران مبتلا به صرع در معرض خطر ابتلا به انواع گوناگونی از مشکلات روان‌پزشکی و از جمله افسردگی، اضطراب، و روان‌پریشی هستند. این خطر بسته به عواملی پرشمار و از جمله علت، فراوانی، و شدت تشنج و نیز سن بیمار و سابقهٔ شخصی قبلی یا سابقهٔ خانوادگی ابتلا به اختلال روان‌پزشکی، بسیار متغیر است. افسردگی در قریب به ۲۰ درصد بیماران رخ داده، و میزان بروز خودکشی در بیماران مبتلا به صرع، بالاتر از میزان آن در جمعیت عمومی است. افسردگی باید از طریق مشاوره یا تجویز دارو، درمان شود. مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین (SSRIها) معمولاً حداقل تأثیر را بر تشنج داشته، درحالی‌که ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای می‌توانند آستانهٔ تشنج را کاهش دهند. اضطراب می‌تواند از علایم تشنج باشد، و رفتار مضطرب یا روان‌پریشانه می‌تواند در طول دلیریوم پس از تشنج رخ دهد. روان‌پریشی پس از تشنج، پدیده‌ای نادر است که معمولاً پس از دوره‌ای از افزایش فراوانی تشنج رخ می‌دهد. معمولاً، دورهٔ کوتاهی از سلامت ذهنی وجود دارد که تا یک هفته به‌طول می‌انجامد، و سپس چند روز تا چند



شکل ۳-۴۴۵ درمان دارویی استاتوس اپیلپتیکوس (SI) تونیک- کلونیک منتشر در بزرگسالان. CLZ، کلونازپـام؛ LCM، لاکوزامید؛ LEV، لِوتیراستام؛ LZP، لورازپام؛ MDZ، میدازولام؛ PGB، پره‌گابـالین؛ PHT، فنی‌تـوئین یـا فُـس- فنـی‌تـوئین؛ PRO، پروپوفول؛ PTB، پنتوباربیتال؛ THP، تیوپنتال؛ TPM، توپیرامات؛ VPA، والپروئیک اسید.

هفتـه رفتـار سرآسـیمه و روان‌پریشـانه مشـاهده مـی‌شـود. روان‌پریشی حاصله، معمولاً خودبخود بهبـود مـی‌یابـد، ولـی در اغلـب مـوارد مسـتلزم درمـان کوتـاه‌مـدت بـا داروهـای ضـد روان‌پریشی یا ضد اضطراب است.

اختلاف نظر بر سر اینکه آیا برخی بیماران مبتلا بـه صـرع (و به‌ویژه صرع قطعهٔ گیجگاهی) دچار «شخصیت بین‌تشنجی» کلیشه‌ای هستند یا خیر، همچنان وجود دارد. دیـدگاه غالـب آن است که صفات شخصیتی غیـر معمـول در صـرع‌هـای متنـوع (مانند صرع منتشر و صرع قطعهٔ پیشانی) دیده می‌شوند و ممکن است از نوعی ضایعهٔ مغزی ساختمانی زمینه‌ای، اثرات داروهـای ضد صرع، و عوامل روانی- اجتماعی مرتبط با ابتلا بـه بیمـاری مزمن، و نیز خود صرع ناشی شوند.

[میزان] مرگ و میر صرع

خطر مرگ در بیماران مبتلا به صرع، حدود دو تا سه برابر رقـم مورد انتظار در جمعیت مشابهی است که به صرع مبتلا نیستـند. بخش عمدهٔ این افزایش میزان مرگ و میر، بـه علـت زمینـه‌ای صرع (مانند تومور یا سکتهٔ مغزی در بزرگسالان مسن‌تر) مربوط است. معهذا، تعداد قابل‌ملاحظـه‌ای از بیمـاران، در اثـر سـوانح، استاتوس اپیلپتیکوس، و سندرمی موسوم به *مرگ غیـر منتظـرهٔ ناگهانی در صرع* (SUDEP) فوت می‌کنند؛ سـندرم مـرگ غیـر منتظرهٔ ناگهانی در صرع، معمـولاً افـراد جـوان دچار تشـنج بـا علایم حرکتـی را مبـتلا سـاخته و معمـولاً در هنگـام شـب رخ می‌دهد. علت این سندرم هنوز ناشناخته است؛ و ممکن اسـت از اثراتـی ناشـی شـود کـه تشـنج بـا واسـطهٔ سـاقهٔ مغـزی، بـر عملکردهای ریوی، قلبی، و بیداری وارد می‌آورد. نتایج مطالعات اخیر حکایـت از آن دارنـد کـه در برخـی مـوارد، نـوعی جهـش ژنتیکی می‌تواند هم علت صـرع و هـم علـت اخـتلال هـدایت قلبی‌ای باشد که سبب مرگ ناگهانی می‌شود.

مسایل روانی - اجتماعی

صرع هنوز هم با نوعی انگ فرهنگی همراه است، هرچند که این میزان این انگ در جوامعی که برنامه‌های آموزش سلامت کارآمدی دارند، به‌آهستگی در حال کاهش است. بسیاری از بیماران مبتلا به صرع، دچار ترس‌هایی مانند ترس از عقب‌ماندگی ذهنی یا مرگ در حین تشنج هستند. پزشک باید با ارائهٔ آموزش‌های لازم دربارهٔ صرع به بیمار و نیز با حصول اطمینان از اینکه اعضای خانواده، معلمان، همکاران، و سایر افراد نیز از همان آموزش‌ها بهره‌مند شده‌اند، به‌دقت با این موضوع برخورد کند. پایگاه اینترنتی www.epilepsy.com، یک منبع مفید برای مطالب آموزشی در این زمینه است.

اشتغال، رانندگی، و سایر فعالیت‌ها

بسیاری از بیماران دچار صرع، حتی در مواردی که تشنج‌شان کاملاً کنترل‌شده است، با مشکلاتی در یافتن شغل یا حفظ شغل خود روبرو هستند. برای آنکه کارفرمایان نتوانند تبعیضی علیه بیماران دچار صرع اعمال کنند، قوانین فدرال و ایالتی خاصی وضع شده‌اند، و بیماران باید تشویق شوند تا حقوق قانونی خود را شناخته و آنها را طلب کنند. آن دسته از ارائه‌دهندگان خدمات سلامت که به‌عنوان حامیان قدرتمند چنین بیمارانی عمل می‌کنند نیز می‌توانند کمک‌های شایانی را در این زمینه به آنان ارائه نمایند.

از دست دادن صلاحیت رانندگی، یکی از مختل‌کننده‌ترین پیامدهای اجتماعی صرع است. پزشکان باید از قوانین محلی مربوط به رانندگی و صرع، کاملاً آگاه باشند و به‌صراحت در این زمینه با بیماران خون گفتگو کنند، زیرا این قوانین در بین ایالت‌ها و کشورهای مختلف، بسیار متفاوت هستند. در تمامی موارد، وظیفهٔ پزشک است که به بیماران هشدار دهد چنانچه تشنج‌شان تحت کنترل نیست، در صورت مبادرت به رانندگی می‌توانند برای خود و سایرین مخاطره‌آمیز باشند (مگر آنکه تشنج آنان با اختلال سطح هشیاری یا اختلال در کنترل حرکتی همراه نباشد). به‌طور کلی، در اکثر ایالت‌ها، بیماران اجازه دارند پس از یک دورهٔ ۳ ماهه تا ۲ سالهٔ بدون تشنج (چه با مصرف دارو و چه بدون آن)، به رانندگی بپردازند.

بیمارانی که تشنج‌شان به‌طور کامل کنترل نشده باشد نیز باید با خطر قرارگرفتن در موقعیت‌های دیگری مبارزه کنند که در آنها ممکن است اختلال در سطح هشیاری یا از دست رفتن کنترل حرکتی، سبب مرگ یا آسیب عمده شود. بنابراین، بسته به نوع و فراوانی تشنج، بسیاری از بیماران باید آموزش ببینند تا از کار کردن در ارتفاع یا کار کردن با دستگاه‌ها خودداری کرده و برای انجام فعالیت‌هایی مانند استحمام و شنا، شخصی را در کنار خود داشته باشند.

مسایل ویژهٔ مرتبط با زنان و صرع

صرع کاتامنیال

برخی از زنان در حوالی زمان قاعدگی، افزایش چشمگیری در فراوانی تشنج را تجربه می‌کنند. پژوهشگران معتقدند که این تغییر، یا به واسطهٔ اثرات استروژن و پروژسترون بر روی تحریک‌پذیری نورونی، یا به‌واسطهٔ تغییراتی در سطح داروی ضد صرع (در اثر تغییر متابولیسم یا اتصال به پروتئین) ایجاد می‌شود. برخی بیماران ممکن است از فواید افزایش دوز داروی ضد صرع در دورهٔ قاعدگی بهره‌مند شوند. پروژستین‌های طبیعی یا مدروکسی‌پروژسترون عضلانی نیز ممکن است برای زیرمجموعه‌ای از زنان مفید باشد.

بارداری

اکثر زنان مبتلا به صرع که باردار می‌شوند، دوران حاملگی بدون عارضه‌ای را سپری خواهند کرد و فرزندی طبیعی را به‌دنیا خواهند آورد. مع‌هذا، صرع با خطرات مهمی در دوران بارداری همراه است. میزان فراوانی تشنج در حین بارداری در قریب به ۵۰ درصد زنان، بدون تغییر باقی خواهد ماند، در ۳۰ درصد آنان افزایش خواهد یافت، و در ۲۰ درصد آنان کاهش می‌یابد. پژوهشگران، تغییر در میزان فراوانی تشنج را به اثرات اندوکرین وارد بر دستگاه عصبی مرکزی، تغییراتی در فارماکوکینتیک داروهای ضد صرع (مانند افزایش سرعت متابولیسم دارو توسط کبد یا اثراتی بر اتصال به پروتئین‌های پلاسما)، یا تغییراتی در پایبندی بیمار به مصرف دارو نسبت می‌دهند. اگر فراوانی تشنج افزایش یابد یا عوارض جانبی داروهای ضد صرع تشدید شوند، آنگاه اندازه‌گیری غلظت داروی متصل نشده به پروتئین می‌تواند مفید باشد.

میزان بروز کلی ناهنجاری‌های جنینی در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به صرع، ۶-۵ درصد و در زنان سالم ۳-۲ درصد است. بخشی از این میزان بالاتر بروز، ناشی از اثرات تراتوژن داروهای ضد صرع بوده، و میزان این خطر با افزایش

تعداد داروهای مصرفی افزایش یافته (برای مثال، در صورت مصرف ۳ دارو، خطر ایجاد ناهنجاری به ۲۰–۱۰ درصد می‌رسد) و احتمالاً با افزایش دوز نیز افزایش می‌یابد. پژوهشگران با انجام فراتحلیلی بر روی نتایج منتشر شده از مطالعات گروهی و دفاتر ثبت بارداری دریافتند که شایع‌ترین ناهنجاری‌ها، همانا نقایصی در دستگاه قلبی- عروقی و عضلانی- اسکلتی بوده‌اند (۱/۸ تا ۱/۴ درصد). والپروئیک اسید ارتباط تنگاتنگی با افزایش خطر نتایج نامطلوب جنینی دارد (۲۰–۷ درصد). یافته‌های اخیر به‌دست آمده از یک دفتر بزرگ ثبت بارداری حکایت از آن دارند که به‌غیر از توپیرامات، داروهای ضد صرع جدیدتر، به‌مراتب بی‌خطرتر از والپروئیک اسید هستند.

از آنجایی‌که آسیب بالقوهٔ تشنج کنترل‌نشده بر روی مادر و جنین، بیش از اثرات تراتوژن داروهای ضد صرع قلمداد می‌شود، پژوهشگران در حال حاضر توصیه می‌کنند که زنان باردار را می‌توان بر روی درمان دارویی اثربخش نگه‌داشت. هر گاه ممکن باشد، احتیاط حکم می‌کند که بیمار تحت درمان تک‌دارویی با کمترین دوز اثربخش قرار گیرد (به‌ویژه در طول سه‌ماههٔ نخست). مع‌هذا در برخی زنان، نوع و فراوانی تشنج‌شان ممکن است قطع تدریجی داروهای ضد صرع پیش از بارداری را بدون آنکه خطری در بر داشته باشد را امکان‌پذیر سازد. بیماران باید فولات (۴–۱ میلی‌گرم در روز) نیز مصرف کنند، زیرا پژوهشگران معتقدند اثرات ضد فولات داروهای ضد تشنج، در ایجاد نقایص لولهٔ عصبی نقش دارند، هرچند که فواید این درمان هنوز به‌اثبات نرسیده است.

داروهای القاکنندهٔ آنزیمی مانند فنی‌توئین، کاربامازپین، اُکس‌کاربازپین، توپیرامات، فنوباربیتال، و پریمیدون سبب کمبود گذرا و برگشت‌پذیر عوامل انعقادی وابسته به ویتامین K در قریب به ۵۰ درصد نوزادان متولد شده می‌شوند. اگرچه خونریزی در نوزاد ناشایع است، ولی مادر باید در ۲ هفتهٔ آخر بارداری، تحت درمان با ویتامین K خوراکی (۲۰ میلی‌گرم در روز، فیلّوکینون) قرار گرفته، و نوزاد نیز باید در بدو تولد، ۱ میلی‌گرم ویتامین K عضلانی دریافت کند.

پیشگیری از بارداری

در هنگام تجویز داروهای ضد صرع برای زنانی که قرص‌های ضد بارداری خوراکی مصرف می‌کنند، باید دقت ویژه‌ای مبذول شود. داروهایی مانند کاربامازپین، فنی‌توئین، فنوباربیتال، و توپیرامات می‌توانند از طریق القای آنزیمی و سازوکارهایی دیگر، کارایی قرص‌های ضد بارداری خوراکی را به‌میزان چشمگیری کاهش دهند. به بیماران باید توصیه کرد تا از روش‌های دیگری برای پیشگیری از بارداری استفاده کنند، و یا آنکه باید داروهای ضد بارداری‌شان به‌نحوی اصلاح گردد تا اثرات داروهای ضد صرع در آنان خنثی شود.

شیردهی

داروهای ضد صرع به‌میزان متغیری در شیر مادر دفع می‌شوند. نسبت غلظت دارو در شیر مادر نسبت به سرم، از حدود ۵ درصد (والپروئیک اسید) تا ۳۰۰ درصد (لِوتیراستام) متغیر است. با توجه به فواید کلی تغذیه با شیر مادر و عدم وجود شواهدی دال بر آسیب بلندمدت شیرخوار به‌دنبال مواجهه با داروهای ضد صرع، مادران دچار صرع را می‌توان به تغذیهٔ نوزاد خود با شیر مادر تشویق کرد. مع‌هذا، اگر هرگونه شواهدی از تأثیر دارو بر روی شیرخوار (مانند بی‌حالی یا عدم تغذیهٔ مناسب) وجود داشته باشد، باید این تصمیم را مورد بررسی مجدد قرار داد.

۴۴۶ بیماری‌های عروقی مغز

Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston,
J. Claude Hemphill, III



بیماری‌های عروقی مغز شامل برخی از شایع‌ترین و ویران‌کننده‌ترین اختلالات هستند: یعنی سکتهٔ مغزی ایسکمیک و سکتهٔ مغزی هموراژیک (ناشی از خونریزی). سکتهٔ مغزی، دومین علت شایع مرگ در سرتاسر جهان بوده، و در سال ۲۰۱۱ سبب ۶/۲ میلیون مورد مرگ شده است، و در کشور چین نیز دو برابر میزان مرگ ناشی از بیماری قلبی است. سکتهٔ مغزی سبب حدود ۲۰۰۰۰۰ مورد مرگ در هر سال در ایالات متحده شده و از علل اصلی ناتوانی به‌شمار می‌رود. میزان بروز بیماری‌های عروقی مغز با افزایش سن افزایش یافته، و پیش‌بینی می‌شود که با افزایش جمعیت افراد

مسن، تعداد سکتهٔ مغزی نیز افزایش یابد، و تعداد موارد مرگ ناشی از سکتهٔ مغزی در ایالات متحده در سال ۲۰۳۰ دو برابر شود. سکتهٔ مغزی یا حادثهٔ عروقی مغز بنابه‌تعریف عبارت است از آغاز ناگهانی نوعی اختلال نورولوژیک که به یک علت عروقی کانونی قابل انتساب است. بنابراین، تعریف سکتهٔ مغزی، تعریفی بالینی است، و از تصویربرداری مغز برای تأیید تشخیص استفاده می‌شود. به‌دلیل پیچیده بودن آناتومی مغز و عروق آن، تظاهرات بالینی سکتهٔ مغزی نیز بسیار متغیر هستند. *ایسکمی مغزی* در اثر کاهش جریان خون به‌مدت بیش از چند ثانیه رخ می‌دهد. علایم نورولوژیک ظرف مدت چند ثانیه بروز می‌کنند، زیرا نورون‌ها فاقد گلیکوژن بوده، و لذا انرژی مورد نیاز آنها به‌سرعت از دست می‌رود. اگر قطع جریان خون بیش از چند دقیقه به‌طول انجامد، *انفارکتوس* یا مرگ بافت مغزی ایجاد می‌شود. اگر جریان خون به‌سرعت برقرار شود، بافت مغز می‌تواند به‌طور کامل بهبود یابد و علایم بیمار نیز فقط گذرا هستند: این را حملهٔ ایسکمیک گذرا (TIA) می‌نامند. تعریف TIA مستلزم آن است که تمامی نشانه‌ها و علایم نورولوژیک ظرف مدت ۲۴ ساعت، برطرف شده و هیچ‌گونه شواهدی از انفارکتوس مغز در تصویربرداری از مغز مشاهده نشود. اگر علایم و نشانه‌های نورولوژیک مربوطه، به‌مدت بیش از ۲۴ ساعت به‌طول انجامند یا انفارکتوس مغزی اگر علایم و نشانه‌های نورولوژیک مربوطه، به‌مدت بیش از ۲۴ ساعت به‌طول انجامند یا شواهدی از انفارکتوس مغزی وجود داشته باشد، سکتهٔ مغزی رخ داده است. کاهش کلی جریان خون مغزی در اثر هیپوتانسیون سیستمیک (مانند آریتمی قلبی، انفارکتوس میوکارد، یا شوک هموراژیک) معمولاً سبب ایجاد سنکوپ می‌شود (فصل ۲۷). اگر کاهش جریان خون مغزی به‌مدت طولانی‌تری ادامه یابد، آنگاه ممکن است انفارکتوس در مناطق مرزی بین نواحی توزیع شریان مغزی اصلی رخ دهد. در موارد شدیدتر، هیپوکسی- *ایسکمی کلی* سبب ایجاد آسیب مغزی گسترده می‌شود؛ مجموعهٔ عوارض شناختی حاصله نیز *انسفالوپاتی هیپوکسیک- ایسکمیک* نامیده می‌شود (فصل ۳۳۰). در نقطهٔ مقابل، انفارکتوس یا *ایسکمی کانونی*، معمولاً در اثر ترومبوز خودِ عروق مغزی و یا آمبولی نشأت گرفته از یک منبع شریانی پروگزیمال یا قلب ایجاد می‌شود. *خونریزی درون‌جمجمه‌ای* در اثر خونریزی مستقیم به‌داخل مغز یا اطراف آن رخ می‌دهد؛ و با ایجاد اثر توده‌ای بر روی ساختمان‌های عصبی، به‌دنبال اثرات توکسیک خودِ خون، یا با افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای، موجب بروز علایم نورولوژیک می‌شود.

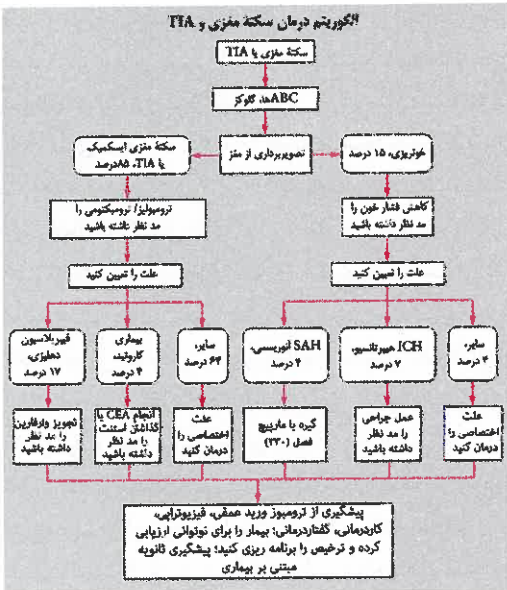
برخورد با بیمار:
بیماری عروقی مغز

برای استفاده از درمان‌های حساس به زمان مانند ترومبولیز، ارزیابی سریع ضروری است. مع‌هذا، بیماران دچار سکتهٔ مغزی حاد در اغلب موارد خودشان برای درمان خودشان مراجعه نمی‌کنند، زیرا به‌ندرت دچار درد بوده و به‌علاوه ممکن است قدرت تشخیص اینکه مشکلی وجود دارد را نداشته باشند (آنوزوگنوزی)؛ و در اغلب موارد یکی از اعضای خانواده یا فردی ناظر است که تقاضای کمک می‌کند. بنابراین، باید مشاورهٔ لازم با بیماران و اعضای خانوادهٔ آنان صورت گیرد تا در صورت تجربه کردن یا مشاهدهٔ آغاز ناگهانی هر یک از موارد زیر، بلافاصله با خدمات طبی اورژانس تماس بگیرند: از بین رفتن عملکرد حسی و/ یا حرکتی در یک سمت بدن (حدود ۸۵ درصد بیماران دچار سکتهٔ مغزی ایسکمیک، به همی‌پارزی مبتلا هستند)؛ تغییر در دید، رامرفتن، یا توانایی تکلم یا فهم مطالب؛ یا سردرد شدید ناگهانی.

از سایر علل علایم نورولوژیک که به‌صورت ناگهانی آغاز شده و ممکن است علایم سکتهٔ مغزی را تقلید کنند می‌توان به تشنج، تومور درون‌جمجمه‌ای، میگرن، و انسفالوپاتی متابولیک اشاره کرد. وجود شرح حال کافی از فردی ناظر مبنی بر اینکه در ابتدای امر، هیچ‌گونه فعالیت تشنجی رخ نداده است، معمولاً وجود تشنج را رد می‌کند، هرچند تشنج ناقص پیچیدهٔ ادامه‌دار و بدون فعالیت تونیک- کلونیک می‌تواند گهگاه علایم یا نشانه‌های سکتهٔ مغزی را تقلید کند. تومورها ممکن است با علایم حاد نورولوژیک ناشی از خونریزی، تشنج، یا هیدروسفالی تظاهر کنند. نکتهٔ شگفت‌انگیز آن است که میگرن (فصل ۴۴۷)، می‌توانند حتی در بیماران بدون شرح حال قابل‌ملاحظه‌ای دال بر میگرن، علایم یا نشانه‌های سکتهٔ مغزی را تقلید کند. هنگامی که میگرن بدون سردرد ایجاد می‌شود (*میگرن بدون سردرد یا آسفالژیک*)، تشخیص آن می‌تواند بسیار دشوار باشد. بیماران بدون هرگونه شرح حال قبل از میگرن

ممکن است حتی پس از سن ۶۵ سالگی دچار میگرن آسفالژیک شوند. در اغلب موارد، نوعی اختلال حسی، غالب بوده و این اختلال حسی همانند هر اختلال حرکتی، معمولاً به آهستگی و ظرف مدت چند دقیقه (برخلاف سکتهٔ مغزی که ظرف مدت چند ثانیه است) کل یک اندام را فرامی‌گیرد. با عبور اختلال قشری از مرزهای عروقی یا در صورت وجود علایم بینایی بارز مانند اسکوتوم چشمک‌زننده، می‌توان تشخیص میگرن را با اطمینان بیشتری مطرح کرد. در برخی موارد، مطرح کردن تشخیص میگرن تا هنگامی که چندین دورهٔ متعدد و بدون علایم یا نشانه‌های باقی‌مانده و بدون هیچ‌گونه تغییری در MRI وجود نداشته باشد، غیر ممکن خواهد بود. انسفالوپاتی‌های متابولیک معمولاً سبب ایجاد تغییراتی نوسان‌دار در وضعیت ذهنی می‌شوند، بدون آنکه یافته‌های نورولوژیک کانونی ایجاد کنند. معهذا، در صورت وجود آسیب مغزی یا سکتهٔ مغزی قبلی، بیمار مبتلا به تب یا سپسیس می‌تواند همی‌پارزی راجعه را بروز دهد، که با درمان عفونت مورد نظر، به‌سرعت برطرف می‌گردد. این فرآیند متابولیک، اختلال قبلی را «پنهان می‌سازد».

هنگامی که تشخیص سکتهٔ مغزی مطرح شد، تصویربرداری از مغز الزامی است تا مشخص شود که آیا علت سکتهٔ مغزی، ایسکمی است یا خونریزی (شکل ۱-۴۴۶). تصویربرداری از مغز به‌روش سی‌تی‌اسکن، روش تصویربرداری استاندارد برای شناسایی وجود یا عدم وجود خونریزی درون‌جمجمه‌ای است (گفتار «بررسی‌های تصویربرداری» را در ادامه ببینید). اگر سکتهٔ مغزی از نوع ایسکمیک باشد، تجویز rtPA (فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن بافتی نوترکیب) یا ترومبکتومی مکانیکی درون‌عروقی می‌تواند در برقراری مجدد خونرسانی مغزی مفید واقع شود (گفتار «درمان: سکتهٔ ایسکمیک حاد» را ببینید). درمان طبی به‌منظور کاهش خطر عوارض، به اولویت بعدی تبدیل شده، و سپس طرح‌هایی برای پیشگیری ثانویه مطرح می‌شوند. برای سکتهٔ مغزی ایسکمیک، چندین راهبُرد می‌توانند خطر سکتهٔ مغزی بعدی را در تمامی بیماران کاهش دهند، درحالی‌که برخی راهبُردهای دیگر برای بیماران دارای علل خاصی برای سکتهٔ مغزی مانند آمبولی قلبی و آترواسکلروز کاروتید اثربخش هستند. برای سکتهٔ



شکل ۱-۴۴۶ درمان طبی سکتهٔ مغزی و TIA. *کادرهای دارای گوشه‌های گرد*، تشخیص‌ها هستند؛ *کادرهای مستطیلی‌شکل* نیز مداخلات هستند. ارقام نیز به درصد کلی سکتهٔ مغزی اشاره دارند. ABCs، راه هوایی، تنفس، گردش خون؛ CEA، اندارترکتومی کاروتید؛ ICH، خونریزی درون‌مغزی؛ SAH، خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای؛ TIA، حملهٔ ایسکمیک گذرا.

مغزی همورا‌ژیک، دو علت مهم عبارت‌اند از خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای (SAH) آنوریسمی و خونریزی درون‌مغزی ناشی از هیپرتانسیون. **درمان خونریزی درون‌مغزی ناشی از هیپرتانسیون و پیشگیری از آن در ادامهٔ همین فصل شرح داده خواهد شد. SAH نیز در فصل ۳۳۰ شرح داده شده است.**

سکتهٔ مغزی ایسکمیک

پاتوفیزیولوژی سکتهٔ مغزی ایسکمیک

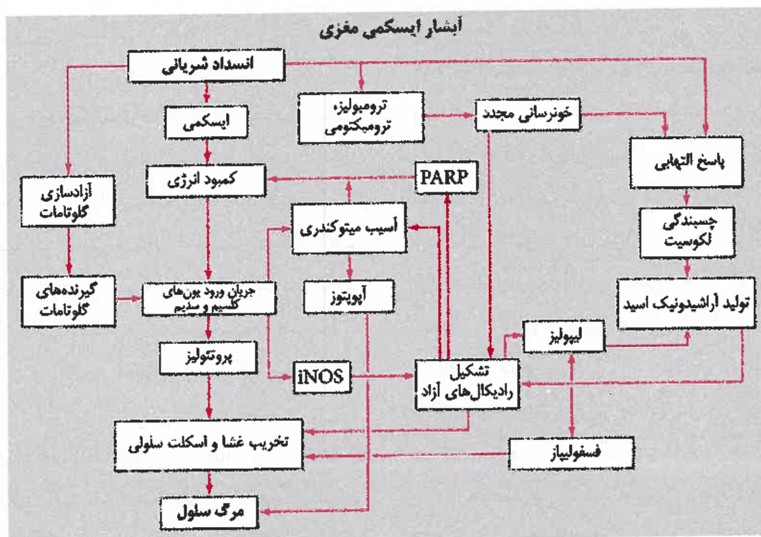
انسداد حاد یک رگ درون‌جمجمه‌ای سبب کاهش جریان خون ورودی به ناحیه‌ای از مغز می‌شود که خونرسانی آن را برعهده دارد. شدت کاهش جریان، تابع جریان خون جانبی بوده، که

خود به موارد زیر بستگی دارد: آناتومی عروق هر فرد (که ممکن است در اثر بیماری تغییر کند)، محل انسداد، و فشار خون سیستمیک. کاهش جریان خون مغزی تا رقم صفر، سبب مرگ بافت مغزی ظرف مدت ۴ تا ۱۰ دقیقه می‌شود؛ مقادیر کمتر از ۱۸-۱۶ میلی‌لیتر به‌ازای هر ۱۰۰ گرم بافت مغز در هر دقیقه، سبب ایجاد انفارکتوس ظرف مدت ۱ ساعت می‌شوند؛ و مقادیر کمتر از ۲۰ میلی‌لیتر به‌ازای هر ۱۰۰ گرم بافت مغز در هر دقیقه، سبب ایجاد ایسکمی بدون انفارکتوس می‌شوند، مگر آنکه تا چندین ساعت یا چند روز به‌طول انجامند. اگر قبل از ایجاد انفارکتوس قابل‌ملاحظه، جریان خون به بافت ایسکمیک مجدداً برقرار شود، بیمار ممکن است تنها علایمی گذرا را تجربه کند، و سندرم بالینی مربوطه نیز TIA نامیده می‌شود. مفهوم مهم دیگر، *پنومبرای ایسکمیک* است، که بنابه‌تعریف عبارت است از بافت ایسکمیک ولی با اختلال عملکرد برگشت‌پذیری که منطقه‌ای محوری از انفارکتوس را احاطه کرده باشد. این پنومبرا را می‌توان با تصویربرداری خونرسانی–انتشار با استفاده از سی‌تی‌اسکن یا MRI به‌تصویر کشید **(ادامهٔ مطلب و نیز شکل‌های ۱۵-۴۴۶ و ۱۶-۴۴۶ را ببینید)**. اگر هیچ تغییری در جریان خون ایجاد نشود، این پنومبرای ایسکمیک در نهایت به‌سمت انفارکتوس پیشرفت خواهد کرد، و بنابراین حفظ پنومبرای ایسکمیک، هدف درمان‌های بازسازی عروقی است.

انفارکتوس مغزی کانونی، از طریق دو مسیر متمایز رخ می‌دهد **(شکل ۲-۴۴۶)**: (۱) مسیری نکروتیک که در آن، تخریب اسکلت سلولی سریع بوده و عمدتاً ناشی از کمبود انرژی سلول است؛ و (۲) مسیر آپوپتوزی که در آن سلول‌ها طبق برنامه‌ریزی می‌میرند. ایسکمی با محروم کردن سلول‌ها از گلوکز و اکسیژن، سبب ایجاد نکروز شده و نکروز نیز به‌نوبهٔ خود سبب ناتوان شدن میتوکندری‌ها در امر تولید ATP می‌شود. بدون ATP، پمپ‌های یونی غشا عملکرد خود را از دست داده و نورون‌ها دپلاریزه می‌شوند و افزایش کلسیم درون‌سلولی را امکان‌پذیر می‌سازند. دپلاریزاسیون سلولی موجب آزادسازی گلوتامات از پایانه‌های سیناپسی نیز می‌شود؛ گلوتامات خارج‌سلولی بیش از حد، با فعال کردن گیرنده‌های گلوتامات پس‌سیناپسی که موجب افزایش جریان ورودی کلسیم به‌داخل نورون می‌شوند، سبب نوروتوکسیسیته می‌گردند. اضمحلال لیپیدهای غشا و اختلال عملکرد میتوکندری، سبب تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود. رادیکال‌های آزاد سبب تخریب غشاها به‌روش کاتالیتیک شده و احتمالاً به سایر عملکردهای حیاتی سلول‌ها نیز آسیب می‌رسانند. درجات خفیف‌تر ایسکمی، مانند آنچه در داخل پنومبرای ایسکمیک دیده می‌شود، به‌نفع مرگ سلولی آپوپتوزی بوده و سبب مرگ سلول‌ها پس از چند روز تا چند هفته می‌شوند. تب نیز همانند هیپرگلیسمی (گلوکز بیش از ۱۱/۱ میلی‌مول بر لیتر [۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر])، به‌شدت آسیب مغزی در حین ایسکمی را تشدید می‌کند، لذا منطق حکم می‌کند که تا حد امکان، تب را کنترل کرده و از وقوع هیپرگلیسمی پیشگیری کنیم. ارزش هیپوترمی خفیف القاشده برای بهبود نتایج سکتهٔ مغزی، موضوع پژوهش‌های بالینی کنونی است.

درمان سکتهٔ ایسکمیک حاد

پس از مطرح شدن تشخیص بالینی سکتهٔ مغزی، لازم است فرآیندی منظم از ارزیابی و درمان انجام گیرد **(شکل ۱-۴۴۶)**. هدف نخست، همانا پیشگیری از آسیب مغزی یا بازگرداندن آن است. به برقراری راه هوایی، تنفس، و گردش خون بیمار (ABCها) پرداخته، و در صورت وجود هیپوگلیسمی یا هیپرگلیسمی، آنها را درمان کنید. برای افتراق بین سکتهٔ مغزی ایسکمیک از سکتهٔ مغزی هموراژیک، سی‌تی‌اسکن سر اورژانسی بدون تزریق مادهٔ حاجب را انجام دهید؛ هیچ‌گونه یافتهٔ بالینی قابل اعتمادی وجود ندارد که بتواند به‌طور قطع، ایسکمی را از خونریزی متمایز سازد، هرچند بیشتر بودن اُفت سطح هشیاری، بالاتر بودن فشار خون اولیه، یا تشدید علایم پس از شروع، به‌نفع خونریزی بوده، و اختلالی که در همان بدو امر حداکثر شدت ممکن را داشته و یا فروکش می‌کند، به‌نفع ایسکمی است. درمان‌هایی که با هدف برگرداندن یا کاهش میزان انفارکتوس بافتی و بهبود نتیجهٔ بالینی طراحی شده‌اند، در شش دسته قرار می‌گیرند: (۱) حمایت طبی، (۲) ترومبولیز وریدی، (۳) بازسازی درون‌عروقی، (۴) درمان ضد ترومبوتیک، (۵) محافظت عصبی، و (۶) مراکز سکتهٔ مغزی و نوتوانی.



شکل ۲-۴۴۶ مراحل اصلی در آبشار ایسکمی مغزی. iNOS نیتریک اکسید سنتاز القاپذیر؛ PARP، پلی- A ریبوز پلیمراز.

حمایت طبی

هنگامی که سکتهٔ ایسکمی رخ می‌دهد، هدف فوری عبارت است از بهینه‌سازی خونرسانی مغزی در پنومبرای ایسکمیک اطراف. به‌علاوه، پیشگیری از عوارض شایع بیماران محدود به تخت- یعنی عفونت‌ها (پنومونی، عفونت ادراری، و عفونت خون) و ترومبوز ورید عمقی (DVT) همراه با آمبولی ریوی- نیز مورد توجه قرار می‌گیرد. هپارین زیرجلدی (قطعه‌قطعه‌نشده و با وزن مولکولی پایین)، بی‌خطر بوده و می‌تواند به‌طور هم‌زمان مورد استفاده قرار گیرد. استفاده از جوراب‌های فشارندهٔ پنوماتیک، دارای فواید اثبات‌شده‌ای در کاهش خطر ایجاد DVT بوده و جایگزین بی‌خطری برای هپارین قلمداد می‌شود.

از آنجایی‌که جریان خون جانبی در مغز دچار ایسکمی، می‌تواند وابسته به فشار خون باشد، دربارهٔ اینکه آیا باید فشار خون را به‌طور حاد کاهش داد یا خیر، اختلاف نظر وجود دارد. فشار خون باید در شرایط زیر کاهش داده شود: وجود فشار خون بدخیم (فصل ۲۹۸)، ایسکمی میوکارد هم‌زمان، یا فشار خون بالای ۱۸۵/۱۱۰ میلی‌متر جیوه و مطرح بودن درمان ترومبولیتیک. در هنگام رویارویی با تقاضای میوکارد و مغز به‌صورت رقابتی با یکدیگر، کاهش تعداد ضربان قلب با استفاده نوعی مسدودکنندهٔ آدرنرژیک بتا- ۱ (مانند اسمولول) می‌تواند نخستین گام در کاهش کار قلب و حفظ فشار خون باشد. پژوهشگران دریافته‌اند که کاهش فشار خون به‌صورت متداول، سبب بدتر شدن نتایج می‌شود. تب، مضر بوده و باید با استفاده از داروهای ضد تب و خنک کردن سطح بدن بیمار درمان شود. گلوکز سرم باید پایش شده و در صورت لزوم با استفاده از انفوزیون انسولین در رقمی کمتر از ۱۰/۰ میلی‌مول بر لیتر (۱۸۰ میلی‌گرم بر لیتر) نگه‌داشته شود.

بین ۵ تا ۱۰ درصد بیماران، دچار ادم مغزی با شدت کافی برای ایجاد بُهت یا فتق مغزی می‌شوند. ادم در روز دوم یا سوم به‌حداکثر ممکن می‌رسد، ولی می‌تواند تا حدود ۱۰ روز، سبب ایجاد اثر توده‌ای شود. هرچه انفارکتوس مربوطه بزرگ‌تر باشد، احتمال ایجاد ادم قابل‌ملاحظه به‌لحاظ بالینی نیز بیشتر خواهد بود. برای افزایش اُسمولاریتهٔ سرم، می‌توان از مانیتول وریدی و محدود کردن مصرف آب استفاده کرد، ولی باید از ایجاد هیپوولمی اجتناب کرد، زیرا این امر می‌تواند به ایجاد هیپوتانسیون و تشدید انفارکتوس منجر شود. پژوهشگران با انجام تحلیلی ترکیبی بر روی

نتایج سه کارآزمایی تصادفی که در اروپا در زمینهٔ همی‌کرانیکتومی (کرانیوتومی و برداشتن بخشی از جمجمه به‌صورت موقت) صورت گرفته بودند، نشان دادند که همی‌کرانیکتومی سبب کاهش چشمگیر میزان مرگ و میر شده، و نتایج بالینی بیمارانی که جان سالم به‌در می‌بَرَند نیز قابل قبول است. اندازهٔ حجم انفارکتوس مغز در حین سکتهٔ مغزی حاد که در تصویربرداری با روش انتشار دیده می‌شود، می‌تواند احتمال بدتر شدن و نیاز به انجام همی‌کرانیکتومی را پیش‌بینی کند.

برای بیماران دچار انفارکتوس مخچه، پزشک باید بسیار گوش‌به‌زنگ باشد. این سکته‌های مغزی می‌توانند علایم و نشانه‌های لابیرنتیت را تقلید کنند، زیرا با استفراغ و سرگیجهٔ شدید همراه هستند؛ وجود سردرد یا گردن‌درد باید پزشک را به فکر سکتهٔ مخچهٔ ناشی از شکافت شریان مُهره‌ای بیاندازد. حتی مقادیر اندک ادم مخچه می‌تواند با مسدود کردن جریان مایع مغزی-نخاعی و در نتیجه ایجاد هیدروسفالی، و یا مستقیماً با وارد آوردن فشار بر روی ساقهٔ مغزی، ، سبب افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای شود. وارد آمدن فشار بر ساقهٔ مغزی نیز می‌تواند به‌صورت کُما و ایست تنفسی تظاهر کرده و برداشتن فشار اورژانسی به‌روش جراحی را الزامی سازد. برداشتن فشار از روی ناحیهٔ تحت‌پس‌سری به‌صورت پیشگیرانه برای انفارکتوس‌های بزرگ مخچه و قبل از وارد آمدن فشار بر روی ساقهٔ مغزی، در اکثر مراکز سکتهٔ مغزی انجام می‌شود، هرچند که در هیچ کارآزمایی بالینی به‌خوبی مورد آزمایش قرار نگرفته است.

ترومبولیز وریدی

نتایج مطالعهٔ سکتهٔ مغزی و rtPA که توسط مؤسسهٔ ملی اختلالات نورولوژیک و سکتهٔ مغزی (NINDS)، فواید مشخص rtPA وریدی در برخی از بیماران خاص مبتلا به سکتهٔ مغزی حاد را نشان داده است. در مطالعهٔ NINDS، تجویز rtPA وریدی (۰/۹ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن تا حداکثر دوز ۹۰ میلی‌گرم؛ ۱۰ درصد به‌صورت یک‌جا و سپس بقیهٔ آن ظرف مدت ۶۰ دقیقه) با تجویز دارونما در سکتهٔ ایسکمیک و ظرف مدت ۳ ساعت از شروع آن مقایسه شده بود. نیمی از بیماران، ظرف مدت ۹۰ دقیقه درمان شده بودند. خونریزی درون‌جمجمه‌ای علامت‌دار در ۶/۴ درصد بیماران تحت درمان با rtPA و در ۰/۶ درصد از بیماران تحت درمان با دارونما ایجاد شده بود. در گروه rtPA افزایش مطلق و معنی‌دار ۱۲ درصدی در تعداد بیماران دارای ناتوانی حداقل (۳۲ درصد در گروه تحت درمان با دارونما و ۴۴ درصد در گروه تحت درمان با rtPA) و کاهش غیر معنی‌دار ۴ درصدی در میزان مرگ و میر (۲۱ درصد در گروه تحت درمان با دارونما و ۱۷ درصد در گروه تحت درمان با rtPA) مشاهده شده بود. بنابراین، به‌رغم افزایش میزان بروز خونریزی درون‌جمجمه‌ای علامت‌دار، درمان با rtPA وریدی ظرف مدت ۳ ساعت از شروع سکتهٔ مغزی ایسکمیک، سبب بهبود نتایج بالینی شده بود.

این تأثیر مفید در سه کارآزمایی بعدی انجام شده بر روی rtPA وریدی، به‌تأیید نرسید، که علت آن ممکن است دوز rtPA مورد استفاده، زمان تجویز آن، و کم بودن حجم نمونه بوده باشد. مع‌هذا، هنگامی که داده‌های به‌دست آمده از تمامی کارآزمایی‌های تصادفی انجام شده بر روی rtPA وریدی با یکدیگر ترکیب شدند، اثربخشی آن در بازهٔ زمانی کمتر از ۳ ساعت به تأیید رسید، و اثربخشی آن احتمالاً تا ۴/۵ ساعت و حتی شاید تا ۶ ساعت نیز ادامه داشته باشد. پژوهشگران در مطالعهٔ سوم «سکتهٔ مغزی حاد مشترک اروپا» (ECASS-III) نیز با استناد بر همین نتایج ترکیبی، بی‌خطر بودن و اثربخشی rtPA در بازهٔ زمانی ۳ تا ۴/۵ ساعت را بررسی کردند. در این مطالعه برخلاف مطالعهٔ NINDS، بیماران با سن بالاتر از ۸۰ سال و بیماران دیابتی دارای سابقهٔ سکتهٔ مغزی قبلی، از مطالعه حذف شدند. در این مطالعهٔ تصادفی انجام شده بر روی ۸۲۱ بیمار، اثربخشی rtPA مجدداً به‌تأیید رسید، هرچند که تأثیر درمانی آن قدرت کمتری در مقایسه با بازهٔ زمانی صفر تا ۳ ساعت داشت. در گروه rtPA، ۵۲/۴ درصد بیماران با گذشت ۹۰ روز، نتیجهٔ مطلوبی را تجربه کرده بودند، که این رقم در گروه بیماران دریافت‌کنندهٔ

دارونما، ۴۵/۲ درصد بوده است (با نسبت شانس [OR] معادل ۱/۳۴ و $p=۰/۰۴$). میزان خونریزی درون‌جمجمه‌ای علامت‌دار در گروه rtPA معادل ۲/۴ درصد و در گروه دارونما معادل ۰/۲ درصد بوده است ($p=۰/۰۰۸$).

بر اساس همین داده‌ها، rtPA در اروپا و کانادا در بازهٔ زمانی ۳ تا ۴/۵ ساعت به‌تأیید رسیده، ولی در ایالات متحده و کانادا هنوز تنها برای بازهٔ زمانی صفر تا ۳ ساعت به‌تأیید رسیده است. استفاده از rtPA وریدی امروزه یکی از مؤلفه‌های اصلی در مراکز سکتهٔ مغزی اولیه قلمداد می‌شود (ادامهٔ مطلب را ببینید)، و نخستین درمانی به‌شمار می‌رود که اثبات شده است می‌تواند سبب بهبود نتایج بالینی در سکتهٔ مغزی ایسکمیک شده و ضمناً مقرون به‌صرفه بوده و سبب کاهش هزینه‌های تحمیل شده می‌گردد. شیوه‌های پیشرفتهٔ تصویربرداری عصبی (به گفتار تصویربرداری عصبی در ادامه رجوع کنید) می‌توانند به انتخاب آن دسته از بیماران پس از گذشت بازهٔ زمانی ۴/۵ ساعته کمک کنند که از فواید ترومبولیز بهره‌مند خواهند شد، ولی این موضوع هم‌اکنون در مرحلهٔ پژوهش قرار دارد. زمان آغاز سکتهٔ مغزی بنابه‌تعریف عبارت است از زمانی که شخصی، شاهد آغاز علایم بیمار بوده و یا زمانی که شخصی بیمار را برای آخرین بار در حالت طبیعی دیده است. در بیمارانی که با سکتهٔ مغزی از خواب بیدار می‌شوند، زمان آغاز سکتهٔ مغزی بنابه‌تعریف عبارت است از زمانی که به بستر رفته‌اند. در جدول ۱-۴۴۶، معیارهای شایستگی و دستورالعمل‌های مربوط به تجویز rtPA وریدی به‌طور خلاصه ارائه شده است.

بازسازی درون‌عروقی

سکتهٔ مغزی ایسکمیک ناشی از انسداد عروق بزرگ درون‌جمجمه‌ای، با میزان‌های بالایی از بیمارمندی و مرگ و میر همراه است. انسداد در چنین عروقی بزرگ (شریان مغزی میانی [MCA]، شریان کاروتید داخلی درون‌جمجمه‌ای، و شریان قاعده‌ای) معمولاً با حجم لختهٔ بالایی همراه بوده و در اغلب موارد با استفاده از

جدول ۱-۴۴۶ تجویز rtPA (فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن بافتی نوترکیب) وریدی برای سکتهٔ مغزی ایسکمیک حاد (AIS)[a]

اندیکاسیون	کنترااندیکاسیون
تشخیص بالینی سکتهٔ مغزی	فشار خون پایدار بالاتر از ۱۸۵/۱۱۰ میلی‌متر جیوه به‌رغم درمان
شروع علایم تا زمان تجویز دارو حداکثر ۴/۵ ساعت[b]	شمارش پلاکتی کمتر از ۱۰۰۰۰۰؛ هماتوکریت کمتر از ۲۵ درصد؛
عدم وجود خونریزی یا ادم بیش از یک‌سوم قلمرو شریان مغزی میانی در سی‌تی‌اسکن	گلوکز کمتر از ۵۰ یا بیشتر از ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر
	مصرف هپارین در ۴۸ ساعت گذشته و PTT طولانی، یا افزایش INR
سن حداقل ۱۸ سال	
رضایت بیمار یا نمایندهٔ وی	بهبود سریع علایم
	آسیب سر یا سکتهٔ مغزی قبلی در ۳ ماه گذشته؛ خونریزی درون‌جمجمه‌ای قبلی
	جراحی عمده در ۱۴ روز گذشته
	خفیف بودن علایم سکتهٔ مغزی
	خونریزی گوارشی در ۲۱ روز گذشته
	انفارکتوس میوکارد اخیر
	کُما یا بُهت

تجویز rtPA

گرفتن رگ از دو ورید محیطی (از گرفتن رگ شریانی یا رگ مرکزی بپرهیزید)
شایستگی بیمار برای دریافت rtPA را مجدداً بررسی کنید
۰/۹ میلی‌گرم وریدی به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن (حداکثر ۹۰ میلی‌گرم) را بدین ترتیب تجویز کنید: ۱۰ درصد کل دوز به‌صورت یک‌جا، و سپس بقیهٔ آن طرف مدت ۱ ساعت
پایش مکرر فشار خون با استفاده از کاف
عدم تجویز هرگونه درمان ضد ترومبوتیک دیگر به‌مدت ۲۴ ساعت
در صورت اُفت وضعیت نورولوژیک یا غیر قابل‌کنترل بودن فشار خون، انفوزیون را قطع کرده، کرایوپرسیپیتات تجویز کرده، و تصویربرداری مجدد فوری از مغز انجام دهید
از گذاردن سوند ادراری به مدت حداقل ۲ ساعت بپرهیزید

[a] برای آگاهی از فهرست کامل کنترااندیکاسیون‌ها و دوز، به برگهٔ درون بسته‌بندی اکتیواز (فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن بافتی) رجوع کنید.
[b] بسته به کشور، rtPA وریدی ممکن است با محدودیت‌هایی بیشتر، برای استفاده تا ۴/۵ ساعت نیز به تأیید رسیده باشد.
علایم اختصاری: INR، نسبت نرمال‌شدهٔ بین‌المللی؛ PTT، زمان ترومبوپلاستین نسبی.

rtPA وریدی به‌تنهایی قابل بازگشایی نیست. بنابراین، امروزه علاقهٔ فراوانی به استفاده از ترومبولیتیک‌ها از طریق شریانی در نزد پژوهشگران ایجاد شده است تا بتوان غلظت دارو در محل لخته را افزایش داد و عوارض خونریزی سیستمیک را به‌حداقل ممکن رساند. پژوهشگران در کارآزمایی دوم «پریلوز در ترومبوآمبولی مغزی حاد (PROACT)» دریافتند که تجویز پرواوروکیناز شریانی در انسداد شریان مغزی میانی تا ساعت ششم پس از آغاز سکتهٔ مغزی با اثرات مفیدی همراه است. درمان انسداد شریان قاعده‌ای با تجویز داروی شریانی نیز می‌تواند برای برخی بیماران خاص، مفید واقع شود. تجویز داروی ترومبولیتیک به‌صورت شریانی برای سکتهٔ مغزی ایسکمیک حاد (AIS) از سوی سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) به‌تأیید نرسیده است، مع‌هذا، این درمان در بسیاری از مراکز سکتهٔ مغزی، با استناد بر داده‌های مذکر تجویز می‌شود.

ترومبکتومی مکانیکی درون‌عروقی به‌عنوان درمان جایگزین یا کمکی برای سکتهٔ مغزی حاد در بیماران زیر مورد مطالعه قرار گرفته است: بیمارانی که شرایط لازم برای دریافت ترومبولیتیک‌ها را ندارند؛ بیمارانی که کنتراندیکاسیونی برای دریافت ترومبولیتیک‌ها دارند؛ یا بیمارانی که به‌رغم تجویز ترومبولیتیک‌ها، بازسازی عروقی در آنان انجام نشده است (شکل ۱۵-۴۴۶ را ببینید). پژوهشگران در کارآزمایی MERCI (خارج ساختن آمبولی به‌روش مکانیکی در ایسکمی مغزی) و چندین کارآزمایی از زیرمجموعهٔ MERCI، دریافتند که نوعی ابزار ترومبکتومی درون‌عروقی سبب باز شدن مجدد عروق درون‌جمجمه‌ای مسدود شده ظرف مدت ۸ ساعت از آغاز علایم سکتهٔ مغزی ایسکمیک در مقایسه با گروه شاهد (با استناد بر شرح حال) شده است. باز شدن مجدد رگ هدف در ۵۸-۴۵ درصد بیماران تحت درمان و در ۶۹-۶۰ درصد بیماران پس از استفاده از روش‌های درون‌عروقی کمکی رخ داده بود، و باز شدن مجدد موفقیت‌آمیز در روز ۹۰، همبستگی بالایی با نتایج مطلوب داشته است. FDA با استناد بر همین داده‌های غیر تصادفی‌شده، این ابزار را به‌عنوان نخستین ابزار برای بازکردن عروق مسدود شده در AIS تأیید کرده است (حتی اگر بیمار قبلاً rtPA دریافت کرده و درمان با شکست مواجه شده باشد). پژوهشگران در کارآزمایی «آزمایشی سکتهٔ مغزی پنومبرایی»، ابزار مکانیکی دیگری را آزمایش کردند که حتی با میزان‌های بالاتری از بازشدن رگ همراه بود و موجب شد تا FDA مجوز عرضهٔ این ابزار را نیز صادر کند. به تازگی، پژوهشگران نشان داده‌اند که دو ابزار Stentriever (استنت‌های غیرقابل جداسازی)، سبب بهبود چشمگیر میزان بازشدگی رگ در مقایسه با میزان مربوط به نخستین ابزار تأیید شدهٔ MERCI می‌شوند، به‌طوری‌که در اکثر عروق درون‌جمجمه‌ای بزرگ، به رقم ۹۰ درصد رسیده‌اند.

در سال ۲۰۱۳، پژوهشگران در سه کارآزمایی درون‌عروقی تصادفی دارای گروه شاهد غیر درون‌عروقی دریافتند که درمان درون‌عروقی هیچ فایده‌ای ندارد. بزرگ‌ترین این کارآزمایی‌ها، کارآزمایی سوم «درمان مداخله‌ای سکتهٔ مغزی» بود که در آن، ۶۵۶ بیمار دچار AIS ظرف مدت ۳ ساعت از آغاز سکتهٔ مغزی، به‌طور تصادفی تحت درمان با rtPA وریدی (۰/۹mg/kg) به‌تنهایی یا rtPA وریدی (۰/۶mg/kg) و سپس درمان کمکی درون‌عروقی با rtPA شریانی یا ترومبکتومی درون‌عروقی در اولین فرصت ممکن قرار گرفته بودند. نتایج حاصله، تفاوت معنی‌داری را در بین این دو گروه نشان نمی‌دادند، و در گروه درون‌عروقی، میزان عوارض (عمدتاً خونریزی از ناحیهٔ کشالهٔ ران) بیشتر بود. در کارآزمایی SYNTHESIS که در کشور ایتالیا انجام گرفت، تعداد ۳۶۳ بیمار ظرف مدت ۳ ساعت از آغاز سکتهٔ مغزی، به‌طور تصادفی تحت‌درمان با rtPA وریدی یا rtPA شریانی قرار گرفتند. پس از گذشت ۹۰ روز، هیچ تفاوتی میان این دو گروه مشاهده نشد. این دو کارآزمایی نسبتاً بزرگ نشان می‌دهند که درمان درون‌عروقی با استفاده از rtPA عمدتاً شریانی، بهتر از درمان وریدی نیست، ولی هنوز پرسش‌های پرشماری در این زمینه باقی مانده‌اند. تعداد نسبتاً اندکی از بیماران، تحت درمان‌های خارج‌کردن لخته به‌روش مکانیکی قرار گرفتند، و ما امروزه می‌دانیم که در این

دسته از بیماران، ابزارهایی با کیفیت پایین مورد استفاده قرار گرفته‌اند. هم‌اکنون کارآزمایی‌هایی در حال انجام هستند که به ارزیابی ابزارهای ترومبکتومی کارآمدتری می‌پردازند.

از آنجایی‌که استفاده از ابزارهای درون‌عروقی به‌همراه rtPA نسبتاً بی‌خطر به‌نظر می‌رسد، برخی مراکز همچنان به ارائهٔ درمان درون‌عروقی ادامه می‌دهند. این امر در مورد بیمارانی صدق می‌کند که فاقد شرایط تجویز rtPA وریدی هستند (سابقهٔ عمل جراحی اخیر، سکتهٔ مغزی متعاقب کاتتریزاسیون قلبی، و غیره)، و برخی بدین دلیل همچنان روش ترومبکتومی را به‌کار می‌گیرند که احساس می‌کنند این روش با نتایج بهتری در بیمارانی همراه است که در آنها از ابزارهای کارآمدتری استفاده می‌شود. امروزه مراکز بزرگ سکتهٔ مغزی، در حال دریافت اعتبار لازم جهت ارائهٔ این درمان هستند تا وجه تمایزی میان آنان و آن دسته از مراکز سکتهٔ مغزی اولیه وجود داشته باشد که تنها از rtPA وریدی استفاده می‌کنند.

درمان ضد ترومبوتیک

مهار پلاکتی آسپیرین تنها ترکیب ضد پلاکتی است که اثربخشی آن برای درمان حاد سکتهٔ مغزی ایسکمیک، به‌اثبات رسیده است؛ البته چندین ترکیب ضد پلاکتی وجود دارند که اثربخشی آنها برای پیشگیری ثانویه از سکتهٔ مغزی به‌اثبات رسیده است (ادامهٔ مطلب را ببینید). پژوهشگران در دو کارآزمایی بزرگ، یعنی «کارآزمایی بین‌المللی سکتهٔ مغزی» (IST) و «کارآزمایی سکتهٔ مغزی حاد چین» (CAST)، دریافتند که مصرف آسپیرین ظرف مدت ۴۸ ساعت پس از آغاز سکتهٔ مغزی، هم سبب کاهش خطر عود سکتهٔ مغزی و هم سبب کاهش حداقلی میزان مرگ و میر می‌شود. از بین ۱۹۴۳۵ بیمار شرکت‌کننده در IST میزان مرگ ظرف مدت ۱۴ روز در بیمارانی که روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم آسپیرین دریافت کرده بودند، اندکی کمتر بوده است (۹/۰ در مقایسه با ۹/۴ درصد)، تعداد سکته‌های مغزی ایسکمیک راجعه در آنان به‌میزان معنی‌داری کمتر بوده است (۲/۸ در مقایسه با ۳/۹ درصد)، سکتهٔ مغزی هموراژیک بیشتری در آنان مشاهده نشده است (۰/۹ در مقایسه با ۰/۸ درصد)، و میزان مرگ یا وابستگی آنان پس از گذشت ۶ ماه نیز مختصری کاهش یافته است (۶۱/۲ در مقایسه با ۶۳/۵ درصد). در کارآزمایی CAST، تعداد ۲۱۱۰۶ بیمار دچار سکتهٔ مغزی ایسکمیک تا مدت ۴ هفته، تحت درمان با روزانه ۱۶۰ میلی‌گرم آسپیرین یا دارونما قرار گرفتند. در گروه دریافت‌کنندهٔ آسپیرین، کاهش بسیار مختصری در میزان مرگ‌ومیر زودرس (۳/۳ در مقایسه با ۳/۹ درصد)، سکتهٔ مغزی راجعه (۱/۶ در مقایسه با ۲/۱ درصد)، و مرگ یا وابستگی در هنگام ترخیص (۳۰/۵ در مقایسه با ۳۱/۶ درصد) مشاهده شده بود. نتایج این کارآزمایی‌ها نشان می‌دهند که استفاده از آسپیرین در درمان AIS بی‌خطر بوده و با فواید خالص اندکی همراه است. به‌ازای هر ۱۰۰۰ سکتهٔ مغزی حاد درمان شده با آسپیرین، از حدود ۹ مورد مرگ یا عود سکتهٔ مغزی غیر کشنده در چند هفتهٔ نخست پیشگیری خواهد شد و پس از گذشت ۶ ماه نیز حدود ۱۳ بیمار، کمتر فوت خواهند کرد یا وابسته خواهند شد.

امروزه تحقیق بر روی کلوپیدوگرل به‌عنوان روشی برای پیشگیری از سکتهٔ مغزی متعاقب TIA و سکتهٔ مغزی ایسکمیک خفیف در جریان است (ادامهٔ مطلب را ببینید).

تجویز داروهای ضد انعقاد پژوهشگران در چندین کارآزمایی بالینی، نتوانسته‌اند تأثیر مفیدی از تجویز داروهای ضد انعقاد را در درمان اولیهٔ ایسکمی مغزی آتروترومبوتیک نشان دهند. آنان در چندین کارآزمایی، به مقایسهٔ داروهای ضد پلاکتی با داروهای ضد انعقاد تجویز شده ظرف مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت از رویداد اولیه پرداخته‌اند. در «کارآزمایی اُرگانون ۱۰۱۷۲ در درمان سکتهٔ مغزی حاد» (TOAST) در ایالات متحده که با استفاده از نوعی هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) تحقیقاتی انجام گرفت، هیچ‌گونه تأثیر بیشتری در مقایسه با آسپیرین مشاهده نشد. در IST نیز استفاده از هپارین قطعه‌قطعه‌نشدهٔ زیرجلدی در مقایسه با آسپیرین بررسی شد. هپارین زیرجلدی هیچ

مزیتی بر آسپیرین نداشته و سبب افزایش میزان خونریزی شده بود. در چندین کارآزمایی انجام‌گرفته برروی LMWHها نیز هیچ‌گونه تأثیر مفید ثابتی در درمان AIS مشاهده نشده است. به‌علاوه، در این کارآزمایی‌ها عموماً افزایش خطر خونریزی سیستمیک و مغزی به‌دنبال تجویز داروهای ضد انعقاد به‌صورت حاد نیز مشاهده شده است. در فراتحلیلی که اخیراً بر روی تمامی شکل‌های هپارین صورت گرفته، هیچ‌گونه تأثیر مفیدی بر روی بیماران دچار سکتهٔ مغزی حاد که در معرض خطر بالا یا پایین رویدادهای ترومبوتیک قرار دارند، مشاهده نشده است. بنابراین، نتایج کارآزمایی‌ها از تجویز هپارین یا سایر داروهای ضد انعقادی برای بیماران دچار سکتهٔ مغزی آتروترومبوتیک حمایت نمی‌کنند.

محافظت عصبی

محافظت عصبی، عبارت است از ارائهٔ درمانی که سبب طولانی‌تر شدن تحمل مغز نسبت به ایسکمی می‌شود. پژوهشگران نشان داده‌اند داروهایی که مسیرهای اسید آمینه‌ای تحریکی را مسدود می‌کنند، می‌توانند سبب محافظت از نورون‌ها و گلیال‌ها در حیوانات شوند، ولی به‌رغم کارآزمایی‌های متعدد انجام شده بر روی انسان، اثرات مفید آنها هنوز به‌اثبات نرسیده است. هیپوترمی، نوعی درمان قدرتمند در جهت محافظت عصبی در بیماران دچار ایست قلبی است (فصل ۳۳۰) و در حیوانات آزمایشگاهی دچار سکتهٔ مغزی، سبب محافظت عصبی می‌شود، ولی در بیماران دچار سکتهٔ مغزی ایسکمیک هنوز به‌حد کافی مورد مطالعه قرار نگرفته است و با افزایش خطر ابتلا به پنومونی همراه است که خود می‌تواند تأثیر نامطلوبی بر روی نتایج سکتهٔ مغزی داشته باشد.

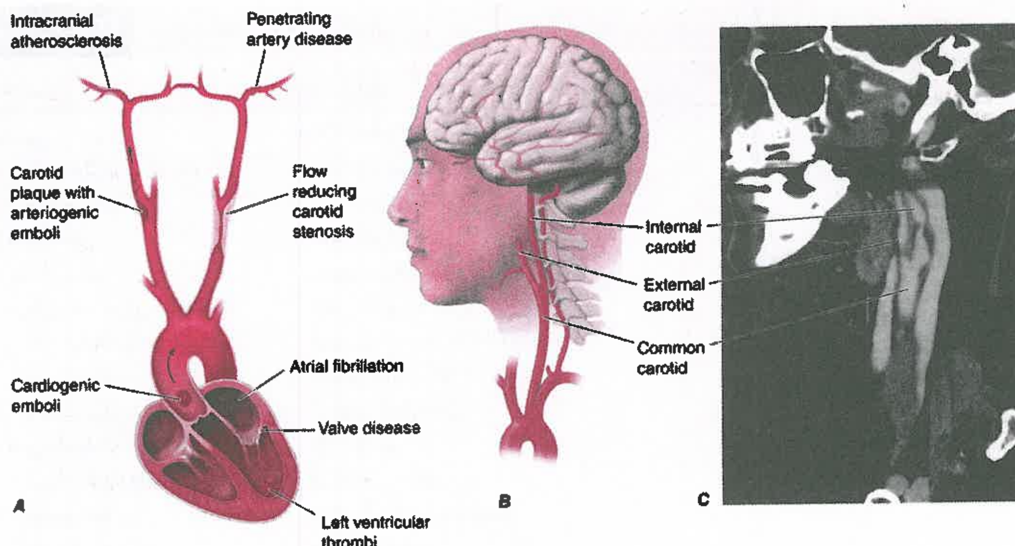
مراکز سکتهٔ مغزی و نوتوانی

مراقبت از بیماران در مراکز سکتهٔ مغزی و متعاقباً ارائهٔ خدمات نوتوانی سبب بهبود نتایج نورولوژیک شده و میزان مرگ و میر را کاهش می‌دهد. استفاده از کارکنان و مسیرهای بالینی اختصاص‌یافته به بیمار دچار سکتهٔ مغزی، می‌تواند سبب بهبود کیفیت مراقبت شود که خود، استفاده از مجموعه دستورات استاندارد سکتهٔ مغزی را نیز شامل می‌شود. تیم‌های سکتهٔ مغزی که ارزیابی اورژانسی ۲۴ ساعتهٔ بیماران دچار سکتهٔ مغزی حاد را انجام می‌دهند تا آنان را از نظر وجود شرایط لازم برای ترومبولیز یا درمان‌های درون‌عروقی بررسی کنند، به‌ترتیب از اجزای ضروری مراکز سکتهٔ مغزی اولیه و بزرگ به‌شمار می‌روند.

نوتوانی صحیح بیمار دچار سکتهٔ مغزی شامل فیزیوتراپی، کاردرمانی، و گفتاردرمانی زودرس بوده و با هدف‌های زیر انجام می‌گیرد: آموزش دادن بیمار و اعضای خانوادهٔ وی دربارهٔ اختلال نورولوژیک بیمار، پیشگیری از عوارض بی‌تحرکی (مانند پنومونی، ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی، زخم‌های فشاری پوست، و انقباضات عضلانی)، و ارائهٔ دستورالعمل‌ها و تشویق‌های لازم جهت غلبه بر اختلال مربوطه. استفاده از جوراب‌های فشارندهٔ پنوماتیک، دارای فواید اثبات‌شده‌ای در کاهش خطر ابتلا به ترومبوز ورید عمقی بوده و جایگزینی بی‌خطر برای هپارین قلمداد می‌شود. هدف از نوتوانی، عبارت است از بازگرداندن بیمار به منزل و به‌حداکثر رساندن بهبود وی با فراهم آوردن رژیمی بی‌خطر و پیشرونده و مناسب با شرایط هر بیمار. به‌علاوه، مشخص شده است که استفاده از درمان با محدودیت حرکتی (بی‌حرکت کردن سمت سالم) سبب بهبود همی‌پارزی متعاقب سکتهٔ مغزی (حتی چندین سال پس از سکتهٔ مغزی) می‌شود، که این امر نشان می‌دهد فیزیوتراپی می‌تواند سبب به‌کارگیری مجدد مسیرهای عصبی بلااستفاده شود. به‌نظر می‌رسد که درمان‌های روبوتیک جدیدتر نیز نویدبخش باشند. دستگاه عصبی انسان، سازش‌پذیرتر از آن است که پیش از این تصور می‌شد، و تدوین راهبُردهای فیزیکی و دارویی به‌منظور ارتقای سطح بهبود عصبی بلندمدت، از حوزه‌های فعال پژوهش امروزی به‌شمار می‌رود.

اتیولوژی سکتهٔ مغزی ایسکمیک

(شکل‌های ۱-۴۴۶ و ۳-۴۴۶ و جدول ۲-۴۴۶) اگرچه درمان اولیهٔ AIS در اغلب موارد به اتیولوژی آن بستگی ندارد،



شکل ۳-۴۴۶ پاتوفیزیولوژی سکتهٔ مغزی ایسکمیک. ***A*** تصویری که سه سازوکار اصلی زمینه‌ای سکتهٔ مغزی ایسکمیک را نشان می‌دهد: (۱) انسداد رگ درون‌جمجمه‌ای توسط آمبولی نشأت گرفته از محلی دوردست (مانند منابع قلبی همچون فیبریلاسیون دهلیزی یا آمبولی شریانی- به- شریانی حاصل از پلاک آترواسکلروتیک کاروتید) که اغلب عروق درون‌جمجمه‌ای بزرگ را درگیر می‌سازد، (۲) ترومبوز درجای رگ درون‌جمجمه‌ای، که معمولاً شریان‌های سوراخ‌کنندهٔ کوچکی را درگیر می‌سازد که از شریان‌های درون‌جمجمه‌ای بزرگ نشأت می‌گیرند، (۳) کاهش خونرسانی ناشی از تنگی رگ درون‌جمجمه‌ای یا برون‌جمجمه‌ای اصلی (مانند کاروتید داخلی) که سبب محدود شدن جریان شده و در اغلب موارد سبب ایجاد ایسکمی «نقطهٔ عطف» می‌شود. ***B*** و ***C*** تصویر و سی‌تی آنژیوگرام بازسازی شده‌ای از شریان‌های کاروتید مشترک، داخلی، و خارجی. در این بیمار، تنگی شدید شریان کاروتید داخلی که می‌تواند با آمبولی مغزی یا ایسکمی محدودکنندهٔ جریان همراه باشد، شناسایی شده است.

ولی تعیین علت، برای کاهش خطر عود ضروری است. در این میان، لازم است تمرکز ویژه‌ای بر فیبریلاسیون دهلیزی و آترواسکلروز کاروتید صورت پذیرد، زیرا این دو علت، دارای راهبُردهای پیشگیری ثانویهٔ اثبات‌شده‌ای هستند. تظاهر بالینی مربوطه و یافته‌های به‌دست آمده از معاینه، در اغلب موارد سبب مشخص شدن علت سکتهٔ مغزی و یا محدود شدن علل احتمالی آن به چند مورد می‌شوند. استفادهٔ خردمندانه از تست‌های آزمایشگاهی و مطالعات تصویربرداری، ارزیابی اولیه را تکمیل می‌کند. با این حال، حدود ۳۰ درصد سکته‌های مغزی به‌رغم ارزیابی‌های گسترده، بدون توجیه باقی می‌مانند.

معاینهٔ بالینی باید بر دستگاه عروقی محیطی و گردنی (سمع کاروتید از نظر وجود بروئی و فشار خون)، قلب (دیس‌ریتمی، سوفل)، اندام‌ها (آمبولی محیطی)، و شبکیه (اثرات هیپرتانسیون و آمبولی کلسترولی [پلاک‌های هولن‌هورست]) متمرکز باشد. برای تعیین محل آناتومیک سکتهٔ مغزی، انجام معاینهٔ نورولوژیک کامل ضروری است. تصویربرداری از مغز تقریباً همواره اندیکاسیون داشته و در بیمارانی که ممکن است تحت ترومبولیز قرار گیرند، الزامی است؛ این تصویربرداری می‌تواند با آنژیوگرافی مبتنی بر سی‌تی‌اسکن یا MRI ترکیب شود تا بتوان عروق گردن و عروق درون‌جمجمه‌ای را مشاهده کرد (به گفتار «بررسی‌های تصویربرداری» در ادامهٔ مطلب رجوع کنید). رادیوگرافی قفسهٔ سینه، الکتروکاردیوگرام (ECG)، آزمایش کامل ادرار، شمارش کامل خون، سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR)، الکترولیت‌های سرم، نیتروژن اورهٔ خون (BUN)، کراتینین، گلوکز خون، لیپیدهای خون، زمان پروترومبین (PT)، و زمان ترومبوپلاستین نسبی (PTT) در اغلب موارد مفید بوده و باید برای تمامی بیماران درخواست شوند. در ECG ممکن است آریتمی یا شواهدی از انفارکتوس میوکارد (MI) اخیر مشاهده

جدول ۲-۴۴۶ علل سکتهٔ مغزی ایسکمیک

علل شایع	علل ناشایع
ترومبوز	اختلالات همراه با افزایش انعقادپذیری
سکتهٔ لاکونار (رگ کوچک)	کمبود پروتئین C [a]
ترومبوز رگ بزرگ	کمبود پروتئین S [a]
دهیدراسیون	کمبود آنتی‌ترومبین III [a]
انسداد آمبولیک	سندرم آنتی‌فسفولیپید
شریان- به- شریان	جهش فاکتور V لیدن[a]
محل دوشاخه شدن آئورت	جهش پروترومبین G20210 [a]
قوس آئورت	بدخیمی سیستمیک
شکافت شریان	کم‌خونی سلول داسی
قلبی- آمبولیک	بتا- تالاسمی
فیبریلاسیون دهلیزی	پلی‌سیتمی حقیقی
ترومبوز جداری	لوپوس اریتماتوی سیستمیک
انفارکتوس میوکارد	هوموسیستئینمی
کاردیومیوپاتی اتساعی	پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک
ضایعات دریچه‌ای	انعقاد درون‌عروقی منتشر
تنگی میترال	دیس‌پروتئینمی‌ها[a]
دریچهٔ مکانیکی	سندرم نفروتیک[a]
اندوکاردیت باکتریایی	بیماری التهابی روده[a]
آمبولی متناقض	ضد بارداری‌های خوراکی
نقص دیوارهٔ بین دهلیزی	ترومبوز سینوس وریدی[b]
باز ماندن سوراخ بیضی	دیس‌پلازی رشته‌ای- عضلانی
آنوریسم دیوارهٔ بین دهلیزی	واسکولیت
کنتراست اکوی خودبخود	واسکولیت‌های سیستمیک (PAN، گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژئیت [گرانولوماتوز وگنر]، واسکولیت تاکایاسو، آرتریت سلول غول‌آسا)
داروهای محرک: کوکائین، آمفتامین	واسکولیت CNS اولیه
	مننژیت (سیفیلیس، سل، قارچی، باکتریایی، زوستر)
	واسکولوپاتی غیر التهابی
	سندرم انقباض عروقی برگشت‌پذیر
	بیماری فابری
	لنفوم رگ‌محور
	قلبی
	کلسیفیکاسیون دریچهٔ میترال
	میکسوم دهلیزی
	تومور درون‌قلبی
	اندوکاردیت مارانتیک
	اندوکاردیت لیبمَن- ساکس
	اسپاسم عروقی ناشی از خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای
	بیماری مویاموپا
	اکلامپسی

[a] عمدتاً سبب ترومبوز سینوس وریدی می‌شوند. b. ممکن است با هر اختلال همراه با افزایش انعقادپذیری همراه باشد.

علایم اختصاری: CNS، دستگاه عصبی مرکزی؛ PAN، پلی‌آرتریت ندوزا.

شود. از بین تمامی این بررسی‌ها، تنها تصویربرداری از مغز، گلوکز خون، و شاید INR /PTT (نسبت نرمال‌شدهٔ بین‌المللی) قبل از تجویز rtPA وریدی ضروری هستند؛ اگر بیمار واجد شرایط تجویز rtPA وریدی باشد، نتایج سایر بررسی‌ها نباید تجویز سریع rtPA وریدی را به تأخیر اندازند.

سکتهٔ مغزی ناشی از آمبولی قلبی آمبولی قلبی، علت حدود ۲۰ درصد از تمامی سکته‌های مغزی ایسکمیک را تشکیل می‌دهد. سکتهٔ مغزی ناشی از بیماری قلبی، عمدتاً در اثر آمبولی مواد ترومبوتیک تشکیل شده بر روی دیوارهٔ دهلیزی یا بطنی یا دریچه‌های قلبی سمت چپ ایجاد می‌شود. این ترومبوس‌ها سپس جدا شده و در داخل گردش خون شریانی تشکیل آمبولی می‌دهند. ترومبوس حاصله می‌تواند قطعه‌قطعه شده یا به‌سرعت لیز شود و تنها سبب ایجاد TIA گردد. از سوی دیگر، انسداد شریانی حاصله ممکن است تا مدت زمان بیشتری به‌طول انجامد و سبب ایجاد سکتهٔ مغزی شود. سکته‌های مغزی آمبولیک معمولاً به‌طور ناگهانی رخ داده و در همان آغاز با حداکثر اختلال نورولوژیک همراه هستند. با برقراری خونرسانی مجدد پس از ایسکمی طولانی‌تر، خونریزی‌هایی به‌شکل پته‌شی می‌توانند در قلمرو ایسکمیک مربوطه ایجاد شوند، که البته فاقد اهمیت بالینی بوده و باید آنها را از خونریزی درون‌جمجمه‌ای آشکار به‌درون ناحیه‌ای از سکتهٔ مغزی ایسکمیک افتراق داد، زیرا اثر توده‌ای ناشی از خونریزی می‌تواند سبب کاهش چشمگیر عملکرد نورولوژیک شود.

آمبولی‌های نشأت گرفته از قلب در اغلب موارد در داخل بخش‌درون‌جمجمه‌ای شریان کاروتید داخلی، MCA، شریان مغزی خلفی (PCA)، یا یکی از شاخه‌های آنها گیر می‌اُفتد؛ در مواردی با شیوع کمتر، شریان مغزی قدامی (ACA) درگیر می‌شود. آمبولی‌هایی با اندازهٔ کافی جهت مسدود کردن ساقهٔ MCA (۳ تا ۴ میلی‌متر) سبب ایجاد انفارکتوس‌های وسیعی می‌شوند که هم مادهٔ سفید و هم مادهٔ خاکستری عمقی و نیز بخش‌هایی از سطح قشر مغز و مادهٔ سفید زیرین آن را درگیر می‌سازند. آمبولی کوچک‌تر می‌تواند یک شاخهٔ قشری کوچک یا شاخهٔ شریانی سوراخ‌کنندهٔ آن را مسدود سازد. محل و اندازهٔ انفارکتوس در یک قلمرو عروقی، به میزان گردش خون جانبی بستگی دارد.

مهم‌ترین علل سکتهٔ ناشی از آمبولی قلبی در اکثر نقاط جهان، عبارت‌اند از فیبریلاسیون دهلیزی غیر روماتیسمی (اغلب موسوم به غیر دریچه‌ای)، MI، دریچه‌های مصنوعی، بیماری قلبی روماتیسمی، و کاردیومیوپاتی ایسکمیک (جدول ۲-۴۴۶). اختلالات قلبی ایجاد کنندهٔ آمبولی مغزی در فصل‌های مربوط به بیماری‌های قلب شرح داده شده‌اند؛ ولی در این مبحث به چند جنبهٔ مرتبط از آنها اشاره خواهد شد.

روی‌هم‌رفته، فیبریلاسیون دهلیزی غیر روماتیسمی، شایع‌ترین علت آمبولی مغزی است. سازوکاری که برای ایجاد سکتهٔ مغزی فرض می‌شود، آن است که ترومبوز در دهلیز یا ضمیمهٔ دهلیزی مبتلا به فیبریلاسیون تشکیل شده و سپس به ایجاد آمبولی منجر می‌شود. به‌طور متوسط، خطر سالانهٔ ایجاد سکتهٔ مغزی در بیماران دچار فیبریلاسیون دهلیزی، حدود ۵ درصد است. خطر سکتهٔ مغزی را می‌توان با محاسبهٔ امتیاز CHADS2 برآورد کرد (جدول ۳-۴۴۶). بزرگ شدن دهلیز چپ نیز عامل خطرساز دیگری برای تشکیل ترومبوزهای دهلیزی است. بیماری قلبی روماتیسمی معمولاً هنگامی سبب ایجاد سکتهٔ مغزی ایسکمیک می‌شود که فیبریلاسیون دهلیزی یا تنگی میترال شدیدی وجود داشته باشد. MI اخیر، می‌تواند منشأ آمبولی باشد، به‌ویژه هنگامی که تمام‌جداری بوده و دیوارهٔ بطنی قدامی- رأسی را درگیر سازد؛ پژوهشگران نشان داده‌اند که تجویز داروهای ضد انعقاد به‌صورت پیشگیرانه پس از MI، سبب کاهش خطر ایجاد سکتهٔ مغزی می‌شود. اُفتادگی دریچهٔ میترال معمولاً منشأ آمبولی نیست، مگر آنکه شدت اُفتادگی بالا باشد.

آمبولیزاسیون متناقض هنگامی رخ می‌دهد که ترومبوزهای وریدی، معمولاً از طریق سوراخ بیضی باز یا نقص دیوارهٔ بین دهلیزی، به گردش خون شریانی مهاجرت می‌کنند. اکوکاردیوگرافی با حاجب حبابی (تزریق وریدی سالین برانگیخته همراه با اکوکاردیوگرافی از طریق قفسهٔ سینه یا مری) می‌تواند شنت قلبی راست- به- چپ را نشان داده و وجود مسیری برای تشکیل آمبولی متناقض را آشکار سازد. از سوی دیگر، اگر بلافاصله پس از تزریق وریدی سالین برانگیخته، علامت حباب‌ها در اولتراسوند و در حین تاباندن امواج صوتی دوپلر از طریق جمجمه به MCA، مشاهده شوند، وجود شنت راست- به- چپ استنباط می‌شود؛ اگر این تست مثبت باشد ولی اکوکاردیوگرام نتواند وجود شنت درون‌قلبی را آشکار سازد، باید وجود ناهنجاری‌های شریانی- وریدی ریوی را

جدول ۳-۴۴۶ توصیه‌های مربوط به استفادهٔ طولانی‌مدت از داروهای ضد ترومبوز برای بیماری‌های مختلف قلبی

بیماری	توصیه
فیبریلاسیون دهلیزی غیر دریچه‌ای	امتیاز CHADS2 * را محاسبه کنید
• امتیاز CHADS2 معادل صفر	آسپیرین یا عدم تجویز داروی ضد ترومبوتیک
• امتیاز CHADS2 معادل ۱	آسپیرین یا OAC
• امتیاز CHADS2 معادل ۲	OAC
بیماری روماتیسمی دریچهٔ میترال	
• همراه با فیبریلاسیون دهلیزی، تشکیل آمبولی قبلی، یا ترومبوز ضمیمهٔ دهلیز، یا قطر دهلیز چپ بیش از ۵۵ میلی‌متر	OAC
• تشکیل آمبولی یا وجود لخته در ضمیمهٔ دهلیز چپ به‌رغم تجویز OAC	OAC به‌علاوهٔ آسپیرین
اُفتادگی دریچهٔ میترال	
• بدون علامت	عدم درمان
• همراه با TIA یا سکتهٔ مغزی کریپتوژنیک از سایر جهات	آسپیرین
• فیبریلاسیون دهلیزی	OAC
کلسیفیکاسیون حلقهٔ میترال	
• بدون فیبریلاسیون دهلیزی ولی همراه با تشکیل آمبولی سیستمیک، یا همراه با TIA یا سکتهٔ مغزی کریپتوژنیک از سایر جهات	آسپیرین
• تشکیل آمبولی مکرر به‌رغم درمان با آسپیرین	OAC
• همراه با فیبریلاسیون دهلیزی	OAC
کلسیفیکاسیون دریچهٔ آئورت	
• بدون علامت	عدم درمان
• TIA یا سکتهٔ مغزی کریپتوژنیک از سایر جهات	آسپیرین
آتروم متحرک قوس آئورت	
• TIA یا سکتهٔ مغزی کریپتوژنیک از سایر جهات	آسپیرین یا OAC
باز بودن سوراخ بیضی	
• TIA یا سکتهٔ مغزی کریپتوژنیک از سایر جهات	آسپیرین
• اندیکاسیون تجویز OAC (ترومبوز ورید عمقی یا حالات همراه با افزایش انعقادپذیری)	OAC
دریچهٔ قلبی مکانیکی	
• در موقعیت آئورت، دو لتی یا صفحهٔ کج‌شوندهٔ Medtronic Hall همراه با طبیعی بودن اندازهٔ دهلیز چپ و ریتم سینوسی	VKA، با INR معادل ۲/۵ (با دامنهٔ ۲ تا ۳)
• در موقعیت میترال، صفحهٔ کج‌شونده یا دریچهٔ دو لتی	VKA، با INR معادل ۳ (با دامنهٔ ۲/۵ تا ۳/۵)
• در موقعیت میترال یا آئورت، انفارکتوس میوکارد قدامی- رأسی یا بزرگی دهلیز چپ	VKA، با INR معادل ۳ (با دامنهٔ ۲/۵ تا ۳/۵)
• در موقعیت میترال یا آئورت، همراه با فیبریلاسیون دهلیزی، یا حالات همراه با افزایش انعقادپذیری، یا پایین بودن کسر تخلیه، یا بیماری عروقی آترواسکلروتیک	آسپیرین به همراه VKA، با INR معادل ۳ (با دامنهٔ ۲/۵ تا ۳/۵)

جدول ۳-۴۴۶ توصیه‌های مربوط به استفادهٔ طولانی‌مدت از داروهای ضد ترومبوز برای بیماری‌های مختلف قلبی ـــ ادامه

بیماری	توصیه
• تشکیل آمبولی سیستمیک به‌رغم قرار داشتن INR در محدودهٔ هدف	آسپیرین اضافه کرده و/ یا INR را افزایش دهید: اگر هدف قبلی، ۲/۵ بوده است، آن را تا ۳ (با دامنهٔ ۲/۵ تا ۳/۵) افزایش دهید؛ اگر هدف قبلی، ۳ بوده است، آن را تا ۳/۵ (با دامنهٔ ۳ تا ۴) افزایش دهید.
دریچهٔ مصنوعی زیستی	
• عدم وجود اندیکاسیون دیگری برای درمان با VKA	آسپیرین
اندوکاردیت عفونی	پرهیز از تجویز داروهای ضد ترومبوتیک
اندوکاردیت ترومبوتیک غیر باکتریایی	
• همراه با تشکیل آمبولی سیستمیک	LMWH زیرجلدی یا هپارین قطعه‌قطعه نشده با دوز کامل

[a] امتیاز CHADS2 به‌صورت زیر محاسبه می‌شود: ۱ امتیاز برای سن بالای ۷۵ سال، ۱ امتیاز برای هیپرتانسیون، ۱ امتیاز برای نارسایی احتقانی قلب، ۱ امتیاز برای دیابت، و ۲ امتیاز برای سکتهٔ مغزی یا TIA؛ جمع این امتیازات، همان امتیاز کل CHADS2 است.

تذکر: دوز آسپیرین، ۳۲۵-۵۰ میلی‌گرم در روز است؛ INR هدف برای OAC، بین ۲ تا ۳ است، مگر آنکه غیر از این ذکر شده باشد.

علایم/اختصاری: INR، نسبت نرمال‌شدهٔ بین‌المللی؛ LMWH، هپارین با وزن مولکولی پایین؛ OAC، داروی ضد انعقاد خوراکی (شامل VKA، مهارکنندهٔ ترومبین، مهارکننده‌های خوراکی فاکتور Xa)؛ TIA، حملهٔ ایسکمیک گذرا؛ VKA، آنتاگونیست ویتامین K.

مد نظر داشت. علاوه بر لختهٔ وریدی، عوامل دیگری مانند آمبولی‌های چربی و تومور، اندوکاردیت باکتریایی، وجود هوا در داخل ورید، و آمبولی مایع آمنیوتیک در هنگام تولد نوزاد نیز می‌توانند از علل آمبولیزاسیون متناقض باشند. اهمیت سوراخ بیضی باز (PFO) به‌عنوان علت سکتهٔ مغزی، مورد اختلاف نظر است، به‌ویژه بدان دلیل که PFO در قریب به ۱۵ درصد از جمعیت عمومی وجود دارد. نتایج برخی مطالعات حکایت از آن دارند که این خطر تنها در صورت وجود آنوریسم دیوارهٔ بین دهلیزی به‌طور همزمان افزایش می‌یابد. وجود منبعی وریدی برای آمبولی، که شایع‌ترین آن ترومبوز ورید عمقی قلمداد می‌شود، می‌توان بر اهمیت PFO همراه با شنت راست- به- چپ در مواردی خاص تأکید ورزد. نتیجهٔ سه کارآزمایی تصادفی انجام شده بر روی بستن PFO جهت پیشگیری ثانویه از سکتهٔ مغزی ایسکمیک، منفی بوده است، هرچند هر سه کارآزمایی، از قدرت کافی برخوردار نبوده‌اند که بتوان نتایج آنها را قطعی دانست. درحال‌حاضر، هیچ‌گونه شواهدی وجود ندارند که از بستن PFO از طریق پوست برای پیشگیری از سکتهٔ مغزی حمایت کنند.

اندوکاردیت باکتریایی می‌تواند منشأ رویانه‌هایی دریچه‌ای باشد که سبب ایجاد آمبولی سپتیک می‌شوند. نمای ظاهری نشانه‌ها و علایم چند- کانونی در بیمار دچار سکتهٔ مغزی، وجود اندوکاردیت باکتریایی را محتمل‌تر می‌سازد. انفارکتوس‌هایی با اندازهٔ میکروسکوپی رخ داده، و انفارکتوس‌های سپتیک بزرگ ممکن است گسترش یافته و به آبسه‌های مغزی تبدیل شده یا سبب ایجاد خونریزی در داخل انفارکت حاصله گردند، که معمولاً منع مصرفی برای تجویز داروهای ضد انعقادی یا ترومبولیتیک‌ها قلمداد می‌شود. آنوریسم‌های میکوتیک ناشی از آمبولی‌های سپتیک نیز می‌توانند به‌صورت SAH یا خونریزی درون‌مغزی تظاهر کنند.

سکتهٔ مغزی ناشی از آمبولی شریان به شریان

تشکیل ترومبوز بر روی پلاک‌های آترواسکلروتیک می‌تواند به ارسال آمبولی به شریان‌های درون‌جمجمه‌ای منجر شده و سبب ایجاد سکتهٔ مغزی آمبولیک شریان- به- شریان شود. در مواردی با شیوع کمتر، رگ بیمار ممکن است به‌صورت حاد دچار ترومبوز شود. به‌نظر می‌رسد که سازوکار عروقی اصلی ایجادکنندهٔ ایسکمی مغزی با منشأ عروق بزرگ- برخلاف عروق میوکارد- همانا آمبولی شریان- به- شریان باشد، و نه ترومبوز موضعی. هر رگ بیمار می‌تواند منشأ آمبولی باشد، از جمله قوس آئورت، کاروتید مشترک، کاروتید داخلی، شریان‌های مهره‌ای، و شریان قاعده‌ای.

جدول ۴-۴۴۶ عوامل خطرساز سکتهٔ مغزی

عامل خطرساز	خطر نسبی	کاهش خطر نسبی به دنبال درمان	تعدادی که باید درمان شوند*	
			پیشگیری اولیه	پیشگیری ثانویه
هیپرتانسیون	۲-۵	٪۳۸	۱۰۰-۳۰۰	۵۰-۱۰۰
فیبریلاسیون دهلیزی	۱/۸-۲/۹	٪۶۸ وارفارین، ٪۲۱ آسپیرین	۲۰-۸۳	۱۳
دیابت	۱/۸-۶	بدون اثر اثبات شده		
مصرف سیگار	۱/۸	۵۰ درصد پس از ۱ سال، خطری در حد پایه با گذشت ۵ سال از ترک سیگار		
هیپرلیپیدمی	۱/۸-۲/۶	٪۱۶-۳۰	۵۶۰	۲۳۰
تنگی کاروتید بدون علامت	۲/۰	٪۵۳	۸۵	N/A
تنگی کاروتید علامت‌دار (٪۷۰-۹۹)		٪۶۵ پس از ۲ سال	N/A	۱۲
تنگی کاروتید علامت‌دار (٪۵۰-۶۹)		٪۲۹ پس از ۵ سال	N/A	۷۷

* تعدادی باید درمان شوند تا از وقوع یک مورد سکتهٔ مغزی در سال پیشگیری شود. در اینجا پیشگیری از سایر عوارض قلبی- عروقی لحاظ نشده است.

علایم اختصاری: N/A صدق نمی‌کند.

آترواسکلروز کاروتید آترواسکلروز (تصلب شرائین) در داخل شریان کاروتید بیشتر در محل دوشاخه‌شدن کاروتید مشترک و در بخش پروگزیمال شریان کاروتید داخلی رخ می‌دهد؛ سیفون کاروتید (بخشی که درون سینوس کاورنو قرار دارد) نیز به آترواسکلروز مستعد است. جنس مذکر، سن بالاتر، مصرف سیگار، هیپرتانسیون، دیابت، و افزایش کلسترول خون، عوامل خطرساز بیماری کاروتید و به‌طور کلی عوامل خطرساز سکتهٔ مغزی به‌شمار می‌روند **(جدول ٤-٤٤٦)**. برآورد می‌شود که آترواسکلروز کاروتید سبب ایجاد ۱۰ درصد از موارد سکتهٔ مغزی می‌گردد. **توضیحات بیشتر دربارهٔ روند بیماریزایی آترواسکلروز در فصل 291e کتاب هاریسون ارائه شده است.**

بیماری کاروتید را می‌توان بسته به اینکه تنگی مربوطه، علامت‌دار است یا بدون علامت و نیز بسته به شدت تنگی (یعنی درصد باریک‌شدن در باریک‌ترین قطعه در مقایسه با قطعهٔ بدون بیماری)، طبقه‌بندی کرد. بیماری کاروتید علامت‌دار بیانگر آن است که بیمار در محدودهٔ توزیع عروقی شریان مورد نظر، سکتهٔ مغزی یا TIA را تجربه کرده است، و با خطر بالاتری برای سکتهٔ مغزی بعدی در مقایسه با تنگی بدون علامتی همراه است که در آن، بیمار فاقد علایم بوده و تنگی در جریان غربالگری شناسایی شده است. درجات بالاتر باریک‌شدگی شریانی، با خطر بالاتر سکتهٔ مغزی همراه هستند، البته به‌استثنای اینکه شریان‌هایی که تقریباً مسدود شده‌اند، با خطر کمتر سکتهٔ مغزی همراه‌اند.

سایر علل سکتهٔ مغزی ناشی از آمبولی شریان- به- شریان آترواسکلروز درون‌جمجمه‌ای، یا از طریق سازوکار آمبولیک و یا از طریق ایجاد ترومبوز درجا در یک رگ بیمار، سبب ایجاد سکتهٔ مغزی می‌شود؛ و در بیماران آسیایی- تبار و آمریکایی- آفریقایی- تبار شایع‌تر است. خطر سکتهٔ مغزی راجعه، حدود ۱۵ درصد در سال بوده که مشابه آترواسکلروز کاروتید درمان‌نشدهٔ علامت‌دار است.

شکافت شریان‌های مهره‌ای یا کاروتید داخلی یا حتی عروق ورای حلقهٔ ویلیس، منبع شایعی برای سکتهٔ مغزی آمبولیک در بیماران جوان (با سن زیر ۶۰ سال) است. این شکافت، معمولاً دردناک بوده و چندین ساعت تا چندین روز قبل از سکتهٔ مغزی رخ می‌دهد. شکافت‌های برون‌جمجمه‌ای سبب ایجاد خونریزی نمی‌شوند، شاید بدان دلیل که این رگ‌ها

دارای ادوانتیس محکمی هستند. در نقطهٔ مقابل، شکافت‌های درون‌جمجمه‌ای می‌توانند سبب ایجاد SAH شوند، زیرا ادوانتیس عروق درون‌جمجمه‌ای نازک بوده و آنوریسم‌های کاذب ممکن است تشکیل شوند که درمان فوری جهت پیشگیری از پارگی مجدد را ایجاب می‌کنند. درمان آنوریسم‌های کاذب بدون علامت متعاقب شکافت، احتمالاً ضروری نیست. علت شکافت معمولاً ناشناخته بوده، و عود نیز به‌ندرت رخ می‌دهد. اِهلرز- دانلوس نوع IV، بیماری مارفان، نکروز کیستیک میانی، و دیس‌پلازی رشته‌ای- عضلانی با شکافت مرتبط هستند. تروما (معمولاً سانحهٔ رانندگی یا آسیب ورزشی) می‌تواند سبب شکافت شریان کاروتید و شریان مهره‌ای شود. درمان‌هایی که با دستکاری ستون فقرات انجام می‌شوند، با شکافت شریان مهره‌ای و سکتهٔ مغزی همراه هستند. اکثر شکافت‌ها خودبخود ترمیم یافته و پس از گذشت ۲ هفته، سکتهٔ مغزی یا TIA، ناشایع است. اگرچه هیچ‌گونه کارآزمایی برای مقایسهٔ داروهای ضد انعقاد با داروهای ضد پلاکت انجام نشده است، ولی بسیاری از پزشکان، درمان حاد را با داروهای ضد انعقاد انجام داده و پس از آنکه مشخص گردید رگ مربوطه به‌میزان رضایت‌بخشی مجدداً باز شده است، درمان را به داروهای ضد پلاکت تغییر می‌دهند.

سکتهٔ مغزی ناشی از رگ کوچک

عبارت *انفارکتوس لاکونار* به انفارکتوس متعاقب انسداد آتروترومبوتیک یا لیپوهیالینوتیک یک شریان کوچک در مغز اشاره دارد. عبارت *سکتهٔ مغزی ناشی از رگ کوچک* به مسدود شدن چنین شریان سوراخ‌کنندهٔ کوچکی اشاره داشته و امروزه عبارت ارجح قلمداد می‌شود. *سکته‌های مغزی ناشی از رگ کوچک*، حدود ۲۰٪ کل سکته‌های مغزی را تشکیل می‌دهند.

پاتوفیزیولوژی ساقهٔ MCA، شریان‌های تشکیل‌دهندهٔ حلقهٔ ویلیس (قطعهٔ A1، شریان‌های رابط قدامی و خلفی، و قطعهٔ P1)، و شریان‌های قاعده‌ای و مهره‌ای همگی شاخه‌هایی ۳۰ تا ۳۰۰ میکرونی دارند که به بخش عمقی مادهٔ خاکستری و مادهٔ سفید مغز یا ساقهٔ مغزی نفوذ می‌کنند (شکل ٤-٤٤٦). هر یک از این شاخه‌های کوچک ممکن است در اثر بیماری آتروترومبوتیک در خاستگاه خود یا در اثر ضخیم‌شدگی لیپوهیالینوتیک، مسدود شوند. ترومبوز این عروق سبب ایجاد انفارکتوس‌های کوچکی می‌شود که *لاکون* (واژه‌ای لاتین برای «دریاچه‌ای» از مایع که در کالبدشکافی دیده می‌شود) نام دارند. قطر این انفارکتوس‌ها از ۳ میلی‌متر تا ۲ سانتی‌متر متغیر است. هیپرتانسیون و سن، عوامل خطرساز اصلی در این زمینه هستند.

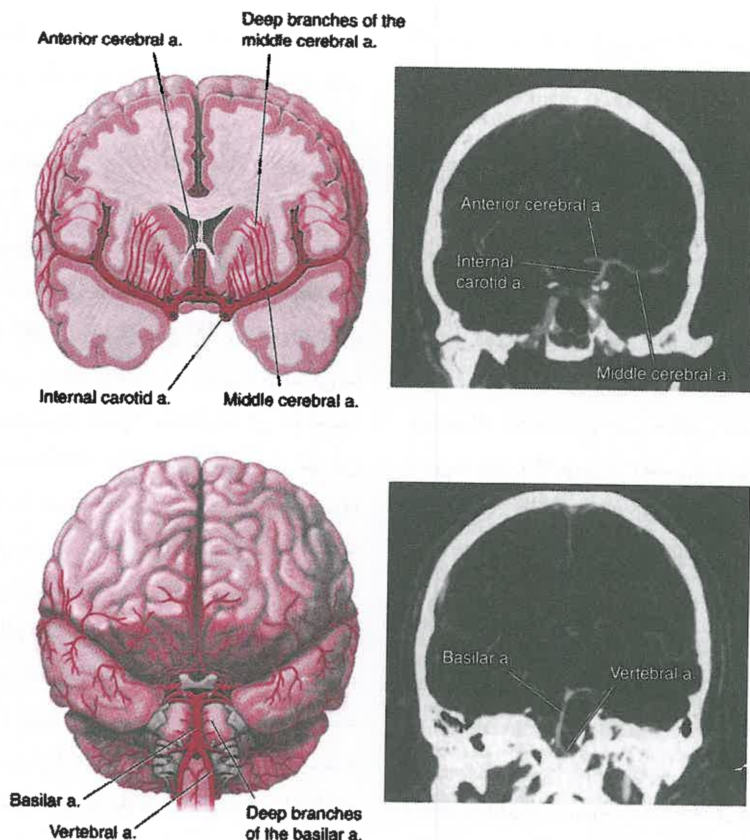
تظاهرات بالینی شایع‌ترین سندرم‌های سکتهٔ مغزی ناشی از رگ کوچک، عبارت‌اند از: (۱) *همی‌پارزی حرکتی خالص* ناشی از انفارکتوس در بازوی خلفی کپسول داخلی یا پل مغزی؛ صورت، اندام فوقانی، و اندام تحتانی تقریباً همواره درگیر هستند؛ (۲) *سکتهٔ مغزی حسی خالص* ناشی از انفارکتوس در بخش شکمی تالاموس؛ (۳) *همی‌پارزی آتاکسیک* ناشی از انفارکتوس در بخش شکمی پل مغزی یا کپسول داخلی؛ و (۴) *دیس‌آرتری و دست یا اندام فوقانی چلفتی* ناشی از انفارکتوس در بخش شکمی پل مغزی و یا در زانوی کپسول داخلی.

علایم گذرا (TIAهای ناشی از رگ کوچک) می‌توانند وقوع انفارکتوس ناشی از رگ کوچک را هشدار دهند؛ و ممکن است چندین مرتبه در روز رخ داده و تنها چند دقیقه به‌طول انجامند. بهبود از سکته‌های مغزی ناشی از رگ کوچک معمولاً سریع‌تر و کامل‌تر از بهبود از سکته‌های مغزی ناشی از رگ بزرگ است؛ معهذا، در برخی موارد، ناتوانی دایمی شدیدی برجای می‌ماند.

منبع رگ بزرگ (خواه ترومبوز و خواه آمبولی) می‌تواند در ابتدای امر به‌صورت انفارکتوس ناشی از رگ کوچک تظاهر کند. بنابراین، جستجو برای منابع آمبولی (کاروتید و قلب) نباید در هنگام ارزیابی این بیماران، به‌طور کامل کنارگذارده شود. پیشگیری ثانویه از سکتهٔ مغزی ناشی از رگ کوچک، شامل تعدیل عوامل خطرساز و به‌ویژه کاهش فشار خون است (به گفتار «درمان: پیشگیری اولیه و ثانویه از سکتهٔ مغزی و TIA» در ادامهٔ مطلب رجوع کنید).

علل کمتر شایع سکتهٔ مغزی

(جدول ۲-٤٤٦) *اختلالات همراه با افزایش انعقادپذیری* (فصل ۷۸) عمدتاً سبب افزایش خطر ترومبوز وریدی و از جمله سینوس وریدی می‌شوند. لوپوس اریتماتوی سیستمیک همراه با اندوکاردیت لیبمن- ساکس می‌تواند از علل سکتهٔ مغزی آمبولیک باشد. این بیماری‌ها با سندرم آنتی‌فسفولیپید هم‌پوشانی داشته، که احتمالاً به درمان بلندمدت با داروهای ضد انعقاد نیاز



شکل ۴-۴۴۶ تصاویر و سی‌تی‌آنژیوگرام‌های بازسازی شده در مقطع تاجی، که شریان‌های سوراخ‌کنندهٔ عمیق دخیل در سکته‌های مغزی ناشی از رگ کوچک را نشان می‌دهند. در گردش خون قدامی، شریان‌های سوراخ‌کنندهٔ کوچک موسوم به *لنتیکولواستریات‌ها* از بخش پروگزیمال شریان‌های مغزی قدامی و میانی نشأت گرفته و خونرسانی ساختمان‌های زیرقشری عمقی را برعهده دارند (*تصاویر فوقانی*). در گردش خون خلفی، شریان‌های مشابهی مستقیماً از شریان‌های مهره‌ای و قاعده‌ای نشأت گرفته و خونرسانی ساقهٔ مغزی را برعهده دارند (*تصاویر تحتانی*). مسدود شدن یک شریان سوراخ‌کنندهٔ واحد سبب ایجاد منطقهٔ متمایزی از انفارکتوس می‌شود (که در آسیب‌شناسی، «*لاکون*» یا دریاچه نام دارد). توجه داشته باشید که این رگ‌ها به‌قدری کوچک هستند که در سی‌تی‌آنژیوگرافی دیده نمی‌شوند.

دارد تا بتوان از وقوع سکتهٔ مغزی در آینده پیشگیری کرد. هوموسیستئینمی نیز می‌تواند سبب ایجاد ترومبوز شریانی شود؛ این اختلال در اثر جهش‌هایی گوناگون در مسیرهای هوموسیستئین رخ داده و بسته به نوع جهش، به شکل‌های متفاوتی از کوبالامین پاسخ می‌دهد.

ترومبوز سینوس وریدی در سینوس جانبی یا سهمی (ساژیتال) یا در وریدهای قشری کوچک (ترومبوز ورید قشری) به‌عنوان عارضه‌ای از مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی، بارداری، و دورهٔ پس از زایمان، بیماری التهابی روده، عفونت‌های درون‌جمجمه‌ای (مننژیت)، و دهیدراسیون رخ می‌دهد؛ ضمن آنکه در بیماران دچار ترومبوفیلی تأیید شده توسط آزمایشگاه و از جمله پلی‌سیتمی، کم‌خونی سلول داسی، کمبود پروتئین‌های C و S، جهش فاکتور V لیدن (مقاومت نسبت به پروتئین C فعال‌شده)، کمبود آنتی‌ترومبین III، هوموسیستئینمی، و جهش پروترومبین G20210 نیز دیده می‌شود. زنانی که قرص‌های ضد بارداری خوراکی مصرف می‌کنند و دارای جهش پروترومبین G20210 هستند، ممکن است در معرض خطر فراوانی از نظر ابتلا به ترومبوز سینوسی

قرار داشته باشند. این بیماران با سردرد مراجعه کرده و ممکن است نشانه‌های نورولوژیک کانونی (به‌ویژه پاراپارزی) و تشنج را نیز نشان دهند. در اغلب موارد، نتیجهٔ تصویربرداری با سی‌تی‌اسکن طبیعی است، مگر آنکه خونریزی وریدی درون‌جمجمه‌ای رخ داده باشد، ولی مسدود شدن سینوس وریدی مربوطه به‌سهولت با انجام آنژیوگرافی معمولی با اشعهٔ ایکس یا انجام MR یا سی‌تی‌ونوگرافی قابل مشاهده است. در درجات شدیدتر ترومبوز سینوس، بیمار ممکن است نشانه‌های افزایش ICP و کُما را نشان دهد. تجویز هپارین وریدی، صرف‌نظر از وجود یا عدم وجود خونریزی درون‌جمجمه‌ای، سبب کاهش میزان بیمارمندی و مرگ و میر شده، و نتیجهٔ بلندمدت حاصله معمولاً مطلوب است. هپارین از ادامهٔ ایجاد ترومبوز پیشگیری کرده و سبب کاهش ایسکمی و هیپرتانسیون وریدی می‌شود. اگر نوعی حالت افزایش انعقادپذیری زمینه‌ای یافت نشود، بسیاری از پزشکان درمان را با استفاده از آنتاگونیست‌های ویتامین K (VKAها) به مدت ۳ تا ۶ ماه انجام داده و سپس بسته به شدت برطرف شدن ترومبوز سینوس وریدی، درمان را به آسپیرین تغییر می‌دهند. اگر تشخیص ترومبوفیلی مطرح باشد، تجویز داروهای ضد انعقاد اغلب تا مدت زمانی نامحدود ادامه می‌یابد.

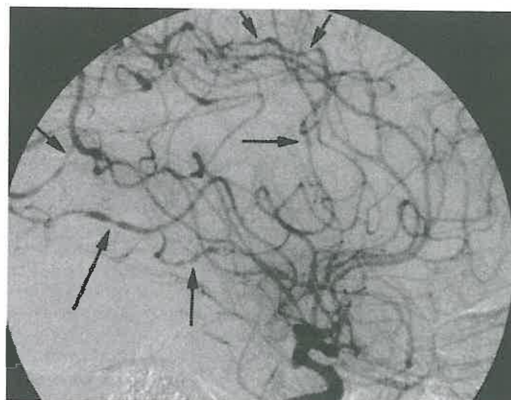
کم‌خونی سلول داسی (بیماری SS) از علل شایع سکتهٔ مغزی در کودکان است. زیرمجموعه‌ای از ناقلان هوموزیگوت این جهش هموگلوبینی، در دوران کودکی دچار سکتهٔ مغزی می‌شوند، و این امر را می‌توان با مشاهده و ثبت جریان خون با سرعت بالا در داخل شریان‌های MCA با استفاده از اولتراسونوگرافی دوپلر از طریق جمجمه، پیش‌بینی کرد. در کودکانی که سرعت‌های بالایی در آنها مشاهده می‌شود، درمان با انتقال خون تهاجمی، سبب کاهش چشمگیر خطر سکتهٔ مغزی می‌شود، و اگر انتقال خون متوقف شود، خطر سکتهٔ مغزی در آنان مجدداً به‌موازات سرعت جریان خون در MCA افزایش می‌یابد.

دیس‌پلازی رشته‌ای- عضلانی، بر شریان های گردنی تأثیر گذارده و عمدتاً در زنان رخ می‌دهد. در شریان‌های مهره‌ای یا کاروتید، حلقه‌های متعددی از تنگی‌های قطعه‌ای وجود دارند که به‌صورت متناوب با اتساع دیده می‌شوند. انسداد عروقی معمولاً ناکامل است. این فرآیند اغلب بدون علامت بوده، ولی گاهی نیز با بروئی قابل سمع، TIA، یا سکتهٔ مغزی همراه است. درگیری شریان‌های کلیوی شایع بوده و می‌تواند سبب ایجاد هیپرتانسیون شود. علت و سیر طبیعی دیس‌پلازی رشته‌ای- عضلانی ناشناخته هستند **(فصل ۳۰۲)**. TIA یا سکتهٔ مغزی معمولاً تنها هنگامی رخ می‌دهد که شریان مربوطه به‌شدت تنگ شده یا دچار شکافت شود. درمان با داروهای ضدانعقادی یا ضد پلاکتی می‌تواند مفید باشد.

آرتریت گیجگاهی (سلول غول‌آسا) **(فصل ۳۸۵)** از بیماری‌های نسبتاً شایعی است که افراد مسن را مبتلا ساخته و در آن، سیستم کاروتید خارجی و به‌ویژه شریان‌های گیجگاهی، دچار التهاب گرانولوماتوی تحت‌حاد همراه با سلول‌های غول‌آسا می‌شوند. مسدود شدن شریان‌های مژگانی خلفی نشأت گرفته از شریان اُفتالمیک سبب نابینایی در یک چشم یا هر دو چشم شده و می‌توان با تجویز گلوکوکورتیکوئیدها از آن پیشگیری کرد؛ و به‌ندرت سبب ایجاد سکتهٔ مغزی می‌شود، زیرا شریان کاروتید داخلی معمولاً دچار التهاب نمی‌گردد. آرتریت سلول غول‌آسای نهان‌زاد درگیرکنندهٔ عروق بزرگ نشأت گرفته از قوس آئورت (*آرتریت تاکایاسو*) می‌تواند سبب ایجاد ترومبوز در شریان‌های مهره‌ای یا کاروتید شود؛ و در نیمکرهٔ غربی نادر است.

آرتریت نکروزان (یا گرانولوماتو) که به‌تنهایی یا به‌همراه پلی‌آرتریت ندوزای منتشر یا گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژئیت (گرانولوماتوز وگنر) رخ می‌دهد، شاخه‌های کوچک دیستال (با قطر کمتر از ۲ میلی‌متر) شریان‌های درون‌جمجمه‌ای اصلی را درگیر ساخته و سبب ایجاد انفارکتوس‌های ایسکمیک کوچکی در مغز، عصب بینایی، و نخاع می‌شود. در مایع مغزی- نخاعی معمولاً پلئوسیتوز دیده می‌شود، و سطح پروتئین آن افزایش می‌یابد. *واسکولیت اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی* نادر است؛ عروقی با اندازهٔ کوچک یا متوسط معمولاً مبتلا می‌شوند، بدون آنکه واسکولیت سیستمیک آشکاری رخ دهد. تشخیص افتراقی شامل سایر واسکولوپاتی‌های التهابی و از جمله عفونت (سلی، قارچی)، سارکوئیدوز، لنفوم رگ‌محور، مننژیت کارسینوماتو، و علل غیر التهابی مانند آترواسکلروز، آمبولی، بیماری بافت همبند، اسپاسم عروقی، واسکولوپاتی مرتبط با میگرن، و علل ناشی از دارو است. برخی موارد ممکن است در دورهٔ پس از زایمان رخ داده و خودمحدودشونده هستند.

بیماران مبتلا به هر شکل از واسکولوپاتی می‌توانند با پیشرفت تدریجی ترکیبی از انفارکتوس‌های مادهٔ سفید و



شکل ۵-۴۴۶ آنژیوگرام مغزی یک مرد ۳۲ سالهٔ مبتلا به واسکولوپاتی دستگاه عصبی مرکزی. حالت تسبیحی شدید (*پیکان‌ها*) که وجه مشخصهٔ واسکولوپاتی است، دیده می‌شود.

خاکستری، سردرد شدید، و کاهش قدرت شناخت تظاهر کنند. برای مطرح کردن این تشخیص، معمولاً انجام بیوپسی از مغز یا آنژیوگرافی معمولی با اشعهٔ ایکس با قدرت تفکیک بالا ضروری است (شکل ۵-۴۴۶). وجود ویژگی‌های التهابی در پونکسیون کمری، به‌نفع علل التهابی است. در مواردی که التهاب به‌تأیید می‌رسد، معمولاً سرکوب تهاجمی دستگاه ایمنی با استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها و در اغلب موارد سیکلوفسفامید برای پیشگیری از پیشرفت ضروری است؛ البته قبل از آغاز سرکوب دستگاه ایمنی، انجام بررسی دقیقی از نظر وجود علل عفونی مانند سل الزامی است. در صورت تشخیص و درمان بهنگام، بسیاری از بیماران بهبود عالی را تجربه خواهند کرد.

داروها و به‌ویژه آمفتامین‌ها و شاید کوکائین، می‌توانند به‌دلیل ایجاد هیپرتانسیون حاد یا واسکولوپاتی ناشی از دارو، سبب ایجاد سکتهٔ مغزی وشند. البته هیچ داده‌ای دربارهٔ ارزش هیچ روش درمانی خاصی وجود ندارد. پژوهشگران، فنیل‌پروپانول‌آمین را نیز همانند کوکائین و مت‌آمفتامین با خونریزی درون‌جمجمه‌ای مرتبط می‌دانند، که علت آن شاید نوعی واسکولوپاتی ناشی از دارو باشد. *بیماری مویامویا*، نوعی بیماری مسدودکنندهٔ شریان‌های بزرگ درون‌جمجمه‌ای و به‌ویژه بخش دیستال شریان کاروتید داخلی و ساقهٔ MCA و ACA است که هنوز به‌خوبی شناخته نشده است. شریان‌های لنتیکولواستریات، گردش خون جانبی غنی‌ای را در اطراف ضایعهٔ مسدودکننده پدید می‌آورند، که در آنژیوگرافی معمولی با اشعهٔ ایکس، نمای «پُفی از دود» (*مویامویا* در زبان ژاپنی) را ایجاد می‌کنند. سایر عروق جانبی عبارت‌اند از آناستوموزهای تراسخت‌شامه‌ای بین شاخه‌های سطح قشری شریان‌های مننژ و پوست سر. این بیماری عمدتاً در کودکان یا جوانان آسیایی رخ دهده، ولی نمای بالینی آن در بزرگسالان دچار آترواسکلروز (و به‌ویژه در صورت مرتبط بودن با دیابت) می‌تواند یکسان باشد. خونریزی درون‌جمجمه‌ای می‌تواند به‌دنبال پارگی مجاری آناستوموزی نرم‌شامه‌ای و تراسخت‌شامه‌ای رخ دهد؛ بنابراین، تجویز داروهای ضد انعقاد، مخاطره‌آمیز است. تخریب شریان‌های لنتیکولواستریات متسع، می‌تواند سبب ایجاد خونریزی درون‌پارانشیمی شده، و انسداد پیشروندهٔ شریان‌های سطحی بزرگ می‌تواند رخ دهد، و به سکتهٔ مغزی در ناحیهٔ توزیع شریان‌های بزرگ منجر شود. با انجام عمل جراحی کنارگذر شریان‌های کاروتید خارج‌جمجمه‌ای به سخت‌شامه یا شریان‌های MCA، می‌توان از بروز سکتهٔ مغزی و خونریزی پیشگیری کرد.

سندرم انسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (PRES) می‌تواند در اثر آسیب به سر، تشنج، میگرن، مصرف داروهای مقلد سمپاتیک، اکلامپسی، و در دورهٔ پس از زایمان رخ دهد (فصل ٤٦٣e). ماهیت پاتوفیزیولوژیک این سندرم هنوز به‌طور قطعی مشخص نشده، ولی احتمالاً شامل نوعی حالت کاهش خونرسانی همراه با انقباض گستردهٔ عروق قطعه‌ای و ادم مغزی است. بیماران مبتلا از سردرد شکایت داشته و نشانه‌ها و علایم نورولوژیک نوسان‌دار (به‌ویژه علایم بینایی) را بروز می‌دهند. گاهی انفارکتوس مغزی رخ می‌دهد، ولی معمولاً یافته‌های بالینی و تصویربرداری حکایت از آن دارند که ایسکمی به‌طور کامل برطرف می‌شود. یافته‌های MRI، مشخصهٔ ادم موجود در قطعات پس‌سری هستند، ولی ممکن است منتشر بوده و محدود به هیچ قلمرو عروقی واحدی نباشند. یک سندرم بسیار مشابه به‌نام *سندرم انقباض برگشت‌پذیر عروق مغزی* (RCVS) معمولاً با سردرد ناگهانی و شدید تظاهر می‌کند که نشانه‌ها و علایم SAH را کاملاً تقلید می‌نماید. بیماران ممکن است انفارکتوس ایسکمیک و خونریزی درون‌مغزی را تجربه کنند و معمولاً به هیپرتانسیون شدید مبتلا هستند که به‌تازگی آغاز شده است. آنژیوگرافی معمولی با اشعهٔ ایکس، وجود تغییراتی در قطر عروق را در سرتاسر نیمکره‌های مغزی نشان می‌دهد که به واسکولیت

شباهت دارد، ولی این فرآیند، فرآیندی غیر التهابی است. مسدودکننده‌های خوراکی کانال کلسیم می‌توانند سبب فروکش علایم شوند، و عود نیز به‌ندرت رخ می‌دهد.

لُکوآرایوز یا *بیماری مادهٔ سفید اطراف بطن‌ها*، در اثر انفارکتوس‌های متعدد ناشی از رگ کوچک در داخل مادهٔ سفید تحت‌قشری رخ می‌دهد، و به‌سهولت در سی‌تی‌اسکن یا MRI به‌صورت نواحی‌ای از آسیب مادهٔ سفید احاطه‌کنندهٔ بطن‌ها و در داخل کورونا رادیاتا (تاج شعاعی) دیده می‌شود. اساس پاتوفیزیولوژیک این بیماری، همانا لیپوهیالینوز شریان‌های سوراخ‌کنندهٔ کوچک درون مادهٔ سفید است که احتمالاً در اثر هیپرتانسیون مزمن ایجاد می‌گردد. بیماران مبتلا به بیماری مادهٔ سفید اطراف بطن‌ها ممکن است به نوعی سندرم دمانس تحت‌قشری دچار شوند، و احتمال می‌رود که مصرف داروهای ضد فشار خون سبب تأخیر در ایجاد این شکل شایع از دمانس و یا پیشگیری از ایجاد آن شود **(فصل ۴۴۸)**.

کاداسیل (آرتریوپاتی مغزی اتوزومی غالب همراه با انفارکتوس‌هاس تحت‌قشری و لُکوانسفالوپاتی) نوعی اختلال ارثی است که به‌صورت سکته‌های مغزی ناشی از رگ کوچک، دمانس پیشرونده، و تغییرات متقارن گسترده در مادهٔ سفید تظاهر می‌کند که در تصاویر MRI اغلب بخش قدامی قطعات گیجگاهی را دربرگرفته است. حدود ۴۰ درصد بیماران مبتلا، دچار میگرن همراه با پیش‌درآمد هستند که اغلب به‌صورت اختلالات حسی یا حرکتی گذرا تظاهر می‌کنند. آغاز بیماری معمولاً در دههٔ چهارم یا پنجم عمر است. این بیماری اتوزومی غالب در اثر یکی از چندین جهش در *Notch-3* رخ می‌دهد که خود یکی از اعضای یک خانوادهٔ ژنی بسیار محافظت‌شده است که وجه مشخصهٔ آن، تکرار عامل رشد اپیدرمی در کنش‌گاه خارج‌سلولی آن است. از دیگر سندرم‌های سکتهٔ مغزی ایسکمیک تک‌ژنی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: کاراسیل (آرتریوپاتی مغزی اتوزومی مغلوب همراه با انفارکتوس‌هاس تحت‌قشری و لُکوانسفالوپاتی) و هِرنس (سکتهٔ مغزی و نفروپاتی، رتینوپاتی، و اندوتلیوپاتی ارثی). بیماری فابری نیز هم سبب ایجاد آرتریوپاتی رگ بزرگ و هم سبب ایجاد انفارکتوس ناشی از رگ کوچک می‌شود.

حملات ایسکمیک گذرا (TIAها)

TIAها، دوره‌هایی از علایم سکتهٔ مغزی هستند که فقط به‌مدت کوتاهی دوام دارند؛ تعریف استاندارد برای طول مدت آنها، کمتر از ۲۴ ساعت است، ولی اکثر TIAها، کمتر از ۱ ساعت به‌طول می‌انجامند. اگر در تصویربرداری از مغز، انفارکتوس مغزی مرتبطی شناسایی شود، مقولهٔ بالینی مورد نظر صرف‌نظر از طول مدت علایم، تحت عنوان سکتهٔ مغزی طبقه‌بندی می‌شود. علل TIA، مشابه علل سکتهٔ مغزی ایسکمیک هستند، ولی از آنجایی‌که TIAها ممکن است وقوع سکتهٔ مغزی را هشدار دهند، عامل خطرساز مهمی هستند که باید به‌طور جداگانه و فوری مد نظر قرار گیرند. TIAها می‌توانند در اثر آمبولی ارسال شده به مغز و یا در اثر ترومبوز درجای یک رگ درون‌جمجمه‌ای ایجاد شوند. در TIA، رگ خونی مسدود شده مجدداً باز می‌شود و عملکرد نورولوژیک به‌حالت قبلی بازمی‌گردد.

خطر سکتهٔ مغزی پس از TIA، حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد در ۳ ماه نخست بوده، و اکثر موارد در طی ۲ روز نخست رخ می‌دهند. این خطر را می‌توان مستقیماً و با استفاده از امتیاز کاملاً معتبر $ABCD^2$ برآورد کرد (جدول ۵–۴۴۶). بنابراین، ارزیابی و درمان فوری، قابل توجیه هستند. از آنجایی‌که علل سکتهٔ مغزی و TIA یکسان هستند، ارزیابی TIA باید به‌همان روش ارزیابی سکتهٔ مغزی انجام گیرد **(شکل‌های ۱–۴۴۶ و ۳–۴۴۶)**. بهبود که یکی از ویژگی‌های TIA است، از موارد ممنوعیت ترومبولیز به‌شمار می‌رود. مع‌هذا، از آنجایی‌که خطر سکتهٔ مغزی بعدی در چند روز نخست پس از TIA بالا است، فرصت تجویز سریع rtPA در صورت وقوع سکتهٔ مغزی، می‌تواند بستری شدن در بیمارستان برای اکثر بیماران را توجیه کند. پژوهشگران یک کارآزمایی بزرگ در چین، اخیراً گزارش داده‌اند که ترکیب آسپیرین و کلوپیدوگرل بهتر از آسپیرین به‌تنهایی می‌تواند از وقوع سکتهٔ مغزی پس از TIA پیشگیری کند، و این موضوع هم‌اکنون در یکی از کارآزمایی‌های تحت حمایت مالی مؤسسات ملی سلامت (NIH) موسوم به مطالعهٔ POINT نیز در دست بررسی مشابهی است.

درمان: پیشگیری اولیه و ثانویه از سکتهٔ مغزی و TIA

اصول کلی

برای پیشگیری از سکتهٔ مغزی، چند مداخلهٔ طبی و

جدول ۵-۴۴۶ خطر سکتهٔ مغزی متعاقب حملهٔ ایسکمیک گذرا: امتیاز $ABCD^2$

عامل بالینی	امتیاز
الف. سن حداقل ۶۰ سال	۱
ب. SBP بیش از ۱۴۰mmHg یا DBP بیش از ۹۰mmHg	۱
ج. علایم بالینی	
ضعف یک‌طرفه	۲
اختلال تکلم بدون ضعف	۱
د. طول مدت	
بیش از ۶۰ دقیقه	۲
۱۰ تا ۵۹ دقیقه	۱
ه. دیابت (مصرف داروهای خوراکی یا انسولین)	۱
مجموع کل امتیازات	**مجموع هر دسته**
جمع کل امتیاز $ABCD^2$	میزان ۳- ماهه سکتهٔ مغزی (٪)*
صفر	صفر
۱	۲
۲	۳
۳	۳
۴	۸
۵	۱۲
۶	۱۷
۷	۲۲

* دامنهٔ داده‌ها، از پنج مطالعهٔ گروهی (کوهورت) به دست آمده‌اند.

علایم اختصاری: DBP، فشار خون دیاستولی؛ SBP، فشار خون سیستولی.

جراحی، و نیز اصلاحاتی در سبک زندگی در دسترس هستند. برخی از اینها را می‌توان به‌دلیل هزینهٔ پایین و حداقل خطری که در بر دارند، به‌طور گسترده‌ای به‌کار گرفت؛ برخی دیگر، پرهزینه بوده و با مخاطرات قابل‌ملاحظه‌ای همراه هستند، ولی ممکن است برای بیماران خاص پرخطر، بسیار ارزشمند باشد. شناسایی و کنترل عوامل خطرساز قابل اصلاح، و به‌ویژه هیپرتانسیون، بهترین راهبُرد برای کاهش بار تحمیل شده از سوی سکتهٔ مغزی است، و تعداد کل موارد سکتهٔ مغزی را می‌توان با به‌کارگیری این روش‌ها، به‌میزان چشمگیری کاهش داد (جدول ۴-۴۴۶).

عوامل خطرساز آترواسکلروز

ارتباط میان عوامل مختلف و خطر آترواسکلروز در فصل 291e کتاب هاریسون شرح داده شده است. سن بالاتر، دیابت قندی، هیپرتانسیون، استعمال توتون، غیر طبیعی بودن سطح کلسترول خون (به‌ویژه پایین بودن لیپوپروتئین پُرچگالی [HDL] و/ یا بالا بودن لیپوپروتئین کم‌چگالی [LDL])، و عواملی دیگر، عوامل خطرساز اثبات شده یا احتمالی برای سکتهٔ مغزی ایسکمیک به‌شمار می‌روند که عمدتاً نیز از ارتباط‌شان با آترواسکلروز نشأت می‌گیرد. خطر سکتهٔ مغزی در افراد دارای سابقهٔ قبلی سکتهٔ مغزی یا TIA به‌مراتب بالاتر است. بیماری‌های قلبی پرشماری، فرد را مستعد سکتهٔ مغزی می‌کنند، از جمله فیبریلاسیون دهلیزی و MI اخیر. قرص‌های ضد بارداری خوراکی و درمان جایگزینی هورمونی، سبب افزایش خطر سکتهٔ مغزی می‌شوند، و برخی حالات ارثی یا اکتسابی خاص افزایش انعقادپذیری، اگرچه نادر هستند، ولی فرد را مستعد سکتهٔ مغزی می‌کنند.

هیپرتانسیون، مهم‌ترین این عوامل خطرساز به‌شمار می‌رود؛ به‌طور کلی، تمامی انواع هیپرتانسیون باید تا رسیدن به فشار خون هدف یعنی ۱۴۰-۱۵۰/۹۰ میلی‌متر جیوه درمان شوند. مع‌هذا، بسیاری از نورولوژیست‌های عروقی توصیه می‌کنند که دستورالعمل‌های مربوط به پیشگیری ثانویه از سکتهٔ مغزی، باید کاهش فشار خون تا ۱۳۰/۸۰ میلی‌متر جیوه یا حتی کمتر را هدف قرار دهند. وجود بیماری عروقی مغز شناخته‌شده، منعی برای درمان و رسیدن به فشار خون طبیعی قلمداد نمی‌شود. به‌علاوه، ارزش درمان هیپرتانسیون سیستمیک در بیماران مسن‌تر، کاملاً به‌اثبات رسیده است. به‌نظر می‌رسد کاهش فشار خون تا سطوحی پایین‌تر از سطوحی که از قدیم‌الایام معرف هیپرتانسیون هستند، حتی سبب کاهش بیشتر خطر سکتهٔ مغزی می‌شوند. داده‌های موجود، قویاً از تأثیر مفید دیورتیک‌های تیازیدی و مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین حمایت می‌کنند.

نتایج چندین کارآزمایی، تأیید کرده‌اند که داروهای استاتینی، سبب کاهش خطر سکتهٔ مغزی حتی در

بیماران بدون افزایش LDL یا کاهش HDL می‌شود. نتایج کارآزمایی «پیشگیری از سکتهٔ مغزی از طریق کاهش تهاجمی سطوح کلسترول» (SPARCL) نشان داد تجویز روزانه ۸۰ میلی‌گرم آتورواستاتین به بیماران دچار TIA یا سکتهٔ مغزی اخیر، سبب کاهش خطر سکتهٔ مغزی ثانویه می‌شود. نتایج یک کارآزمایی پیشگیری اولیه به‌نام ژوپیتر («توجیه استفاده از استاتین‌ها در پیشگیری: یک کارآزمایی مداخله‌ای برای ارزیابی روسوواستاتین»)، نشان داد که مصرف روزانهٔ این استاتین در بیماران دارای LDL پایین ناشی از افزایش پروتئین واکنش‌گر C، مفید بوده است. میزان وقوع سکتهٔ مغزی اولیه تا حد ۵۱ درصد کاهش یافته بود (با نسبت خطر معادل ۰/۴۹؛ $p=0/004$)، و هیچ افزایشی در میزان خونریزی درون‌جمجمه‌ای مشاهده نشده بود. نتایج فراتحلیل‌ها نیز از تأثیر درمانی اولیهٔ استاتین‌هایی که به‌صورت حاد برای سکتهٔ مغزی ایسکمیک تجویز می‌شوند، حمایت کرده‌اند. لذا در تمامی بیماران دارای سابقهٔ سکتهٔ مغزی ایسکمیک قبلی، باید تجویز نوعی استاتین را مد نظر داشت. تمامی بیماران باید از استعمال توتون برحذر داشته شوند (فصل ۴۷۰). استفاده از پیوگلیتازون (نوعی آگونیست گیرندهٔ گامای فعال‌شده توسط تکثیرکنندهٔ پروکسی‌زوم) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و سابقهٔ سکتهٔ مغزی قبلی می‌تواند خطر سکتهٔ مغزی راجعه، MI، یا مرگ عروقی را کاهش دهد، ولی تاکنون هیچ کارآزمایی‌ای انجام نشده است که با قدرت کافی بتواند سکتهٔ مغزی در جمعیت عمومی دیابتی‌ها را به‌میزانی معنی‌دار و قطعی، کاهش دهد.

داروهای ضد پلاکتی

داروهای ضد تجمع پلاکتی می‌توانند با مهار تشکیل تجمعات پلاکتی درون‌شریانی، از رویدادهای آتروترومبوتیک و از جمله TIA و سکتهٔ مغزی پیشگیری کنند. این تجمعات ممکن است بر روی شریان‌های بیمار تشکیل شده، تشکیل ترومبوز را القا کرده، و گردش خون دیستال را مسدود کرده و یا به‌داخل آنها آمبولی ارسال کنند. آسپیرین، کلوپیدوگرل، و ترکیب آسپیرین به‌علاوهٔ دی‌پیریدامول گسترده- رهش، شایع‌ترین داروهای ضد پلاکتی هستند که بدین منظور به‌کار می‌روند. تیکلوپیدین به‌دلیل عوارض جانبی‌اش تا حد بسیاری کنار گذارده شده است، ولی می‌توان از آن به‌عنوان جایگزینی برای کلوپیدوگرل استفاده کرد.

آسپیرین، نوعی داروی ضد پلاکتی است که بیشترین مطالعات بر روی آن انجام شده است. آسپیرین سبب استیله‌شدن سیکلواکسیژناز پلاکتی شده، و در نتیجه سبب مهار برگشت‌ناپذیر تشکیل ترومبوکسان A_2 (نوعی پروستاگلاندین که سبب انقباض عروق و تجمع پلاکت‌ها می‌گردد) در پلاکت‌ها می‌شود. این تأثیر، دایمی بوده و تا طول عمر معمول ۸ روزهٔ پلاکت ادامه می‌یابد. در نقطهٔ مقابل، آسپیرین، تشکیل پروستاسیکلین (نوعی پروستاگلاندین متسع‌کنندهٔ عروقی و ضد تجمع) در سلول‌های اندوتلیال را نیز مهار می‌کند. البته این اثر، گذرا است. به‌محض آنکه آسپیرین از خون پاکسازی شود، سلول‌های اندوتلیال هسته‌دار مجدداً پروستاسیکلین تولید می‌کنند. آسپیرین اگر روزانه یک نوبت و با دوز پایین مصرف شود، سبب مهار تولید ترومبوکسان A_2 در پلاکت‌ها شده، بدون آنکه تشکیل پروستاسیکلین را به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای مهار کند. هنوز اثبات نشده است که دوزهای بالاتر آسپیرین، از اثربخشی بیشتری در مقایسه با دوزهای پایین‌تر آن برخوردار باشند.

تیکلوپیدین و کلوپیدوگرل سبب مسدود شدن گیرندهٔ آدنوزین دی‌فسفات (ADP) واقع بر روی پلاکت‌ها شده و لذا آبشاری را مهار می‌کنند که سبب فعال‌شدن گیرندهٔ گلیکوپروتئین IIb/IIIa شده و به اتصال فیبرینوژن به پلاکت و در نتیجه تجمع پلاکتی منجر می‌گردد. تیکلوپیدین، اثربخشی بیشتری در مقایسه با آسپیرین دارد؛ مع‌هذا، از معایب آن می‌توان به ایجاد اسهال، بثورات پوستی، و در موارد نادر، نوتروپنی و پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP) اشاره کرد. کلوپیدوگرل به‌ندرت سبب ایجاد TTP می‌شود، ولی نوتروپنی ایجاد نمی‌کند. در کارآزمایی کاپری («مقایسهٔ کلوپیدوگرل با آسپیرین در بیماران در معرض خطر رویدادهای ایسکمیک») که به اخذ تأییدیهٔ

FDA منجر شد، مشخص گردید که اثربخشی کلوپیدوگرل در کاهش خطر سکتهٔ مغزی، تنها اندکی بیش از آسپیرین است. کارآزمایی MATCH («درمان آتروترومبوز با کلوپیدوگرل در بیماران پُرخطر») نوعی مطالعهٔ دو- سو- کور دوطرفهٔ تصادفی بزرگ در چندین مرکز متعدد بود که به مقایسهٔ تأثیر کلوپیدوگرل به‌تنهایی با تأثیر کلوپیدوگرل همراه با آسپیرین در پیشگیری ثانویه از سکتهٔ مغزی یا TIA اختصاص داشت. در این کارآزمایی، مشخص شد که ترکیب کلوپیدوگرل با آسپیرین، هیچ تفاوتی را در پیشگیری از سکتهٔ مغزی یا TIA ایجاد نمی‌کند، ولی عوارض خونریزی‌دهندهٔ عمده را به‌میزان مختصر ولی معنی‌داری افزایش می‌دهد (۳٪ در مقایسه با ۱٪). در کارآزمایی کاریزما («نقش کلوپیدوگرل در تثبیت، درمان، و پیشگیری از ایسکمی و خطر بالای آتروترومبوز») که در آن زیرگروهی از بیماران دارای سابقهٔ TIA یا سکتهٔ مغزی قبلی به‌همراه گروه‌های پُرخطر دیگری از نظر ابتلا به رویدادهای قلبی- عروقی شرکت داشتند، ترکیب کلوپیدوگرل با آسپیرین هیچ‌گونه مزیتی بر آسپیرین به‌تنهایی نداشته است. سرانجام اینکه، در کارآزمایی SPS3 نیز اثرات بلندمدت ترکیب کلوپیدوگرل و آسپیرین با اثرات کلوپیدوگرل به‌تنهایی در سکتهٔ مغزی ناشی از رگ کوچک مقایسه شد و هیچ‌گونه بهبودی در پیشگیری از سکتهٔ مغزی مشاهده نشد ولی ترکیب مذکور سبب افزایش معنی‌دار میزان خونریزی و مرگ شده بود. بنابراین، استفادهٔ بلندمدت از کلوپیدوگرل به‌همراه آسپیرین برای پیشگیری از سکتهٔ مغزی توصیه نمی‌شود.

مع‌هذا، ترکیب کوتاه‌مدت کلوپیدوگرل با آسپیرین می‌تواند در پیشگیری از سکتهٔ مغزی دوم اثربخش باشد. نتایج یک کارآزمایی انجام شده بر روی ۵۱۷۰ بیمار چینی که ظرف مدت ۲۴ ساعت از TIA یا سکتهٔ مغزی ایسکمیک خفیف در کارآزمایی شرکت داده شده بودند، نشان داد که رژیم کلوپیدوگرل- آسپیرین (بار ۳۰۰ میلی‌گرمی کلوپیدوگرل و سپس ۷۵mg در روز به‌همراه ۷۵mg آسپیرین برای ۲۱ روز نخست)، از رژیم آسپیرین به‌تنهایی (mg۷۵ در روز) بهتر بوده است، به‌طوری که خطر ۹۰ روزهٔ سکتهٔ مغزی از ۱۱/۷ به ۸/۲ درصد کاهش یافت ($p=۰/۰۰۱$)، و هیچ‌گونه افزایشی در خونریزی عمده نیز مشاهده نشد. یک کارآزمایی بین‌المللی تحت حمایت مالی NIH با طرحی مشابه نیز هم‌اکنون در حال انجام است.

دی‌پیریدامول نوعی داروی ضد پلاکت است که بازبرداشت آدنوزین توسط انواع گوناگونی از سلول‌ها و از جمله سلول‌های اندوتلیوم عروقی را مهار می‌کند. آدنوزین انباشته شده، مهارکنندهٔ تجمع است. دی‌پیریدامول سبب تقویت اثرات ضد تجمعی پروستاسیکلین و اکسید نیتریک تولید شده توسط اندوتلیوم می‌شود (که حداقل بخشی از آن به‌واسطهٔ اثرات آن بر روی دی‌فسفواسترازهای دیوارهٔ عروق و پلاکت‌ها است) و ضمناً از طریق مهار فسفودی‌استراز پلاکتی عمل می‌کند که خود مسئول تجزیهٔ AMP حلقوی است. افزایش حاصله در AMP حلقوی، سبب مهار تجمع پلاکتی می‌شود. دی‌پیریدامول بسته به pH معده، به‌صورتی نامنظم جذب می‌شود، ولی در یک فرمولاسیون جدیدتر آن، ۲۰۰mg دی‌پیریدامول با رهش زمان‌بندی شده، با ۲۵mg آسپیرین ترکیب شده و فراهم‌زیستی خوراکی آن نیز بهتر است. این داروی ترکیبی در سه کارآزمایی مورد مطالعه قرار گرفت. در مطالعهٔ دوم پیشگیری از سکتهٔ مغزی در اروپا (ESPS-II)، هم کارایی روزانه ۵۰mg آسپیرین و هم کارایی دی‌پیریدامول گسترده‌رهش در پیشگیری از سکتهٔ مغزی نشان داده شد و در ضمن مشخص گردید هنگامی که این دو دارو با یکدیگر ترکیب می‌شوند، کاهش خطر سکتهٔ مغزی به‌مراتب افزایش یافت. در کارآزمایی آزاد ESPRIT («کارآزمایی پیشگیری از سکتهٔ مغزی در ایسکمی برگشت‌پذیر در اروپا و استرالیا- آسیا»)، نتایج ESPS-II تأیید شد. پس از ۳/۵ سال پیگیری، ۱۳٪ بیماران مصرف‌کنندهٔ آسپیرین و دی‌پیریدامول و ۱۶٪ بیماران مصرف‌کنندهٔ آسپیرین به‌تنهایی (با نسبت خطر ۰/۸۰، شاخص اطمینان [CI] معادل ۰/۶۶ تا ۰/۹۸)، نتیجهٔ اولیه یعنی مرگ ناشی از تمامی علل عروقی را برآورده کردند. در کارآزمایی PRoFESS (رژیم پیشگیری برای جلوگیری اثربخش از

سکته‌های مغزی ثانویه)، ترکیب آسپیرین و دی‌پیریدامول گسترده‌رهش مستقیماً با کلوپیدوگرل (چه به‌همراه نوعی مسدودکنندهٔ گیرندهٔ آنژیوتانسین به‌نام تِلمیزارتان و چه بدون آن) مقایسه شد؛ و پس از پیگیری با میانهٔ ۲/۴ سال، هیچ‌گونه تفاوتی در میزان سکتهٔ مغزی ثانویه (هر دو معادل ۹٪) یا میزان ناتوانی در بیماران مشاهده نشد. تلمیزارتان نیز هیچ‌گونه تأثیری بر این نتایج نداشته است. این امر نشان می‌دهد که اولاً این رژیم‌های ضد پلاکتی، مشابه بوده و ثانیاً پرسش‌هایی را دربارهٔ تجویز پیش‌فرض چنین ترکیباتی به‌منظور مسدود کردن مسیر آنژیوتانسین در تمامی بیماران سکتهٔ مغزی مطرح می‌سازند. عارضهٔ جانبی اصلی دی‌پیریدامول، سردرد است. کپسول ترکیبی آسپیرین و دی‌پیریدامول گسترده‌رهش، برای پیشگیری از سکتهٔ مغزی به‌تأیید رسیده است.

پژوهشگران در کارآزمایی‌های بالینی بزرگ پرشماری، به‌روشنی نشان داده‌اند که اکثر داروهای ضد پلاکتی، سبب کاهش خطر تمامی رویدادهای آتروترومبوتیک عروقی مهم (مانند سکتهٔ ایسکمیک، MI و مرگ ناشی از تمامی علل عروقی) در بیمارانی می‌شوند که در معرض خطر این رویدادها هستند. میزان کاهش نسبی کلی در خطر سکتهٔ مغزی غیر کشنده، حدود ۳۰-۲۵٪ و این میزان کاهش در خطر تمامی رویدادهای عروقی حدود ۲۵٪ است. میزان کاهش *مطلق*، بسته به خطری که متوجه هر بیمار است، بسیار متغیر می‌باشد. به‌نظر می‌رسد افرادی که در معرض خطر بسیار پایینی برای ابتلا به سکتهٔ مغزی قرار دارند، کاهش نسبی یکسانی را تجربه می‌کنند، ولی این میزان خطر در آنها به‌قدری اندک است که «فایدهٔ» حاصله، بی‌معنی است. در نقطهٔ مقابل، این میزان کاهش در افرادی که خطر وقوع رویداد عروقی در آنها سالانه ۱۵-۱۰٪ است، کاهشی حدود ۱۱-۷/۵٪ را تجربه خواهند کرد.

آسپیرین ارزان‌قیمت بوده، می‌توان آن را با دوزهای پایین تجویز کرد، و می‌توان آن را به تمامی بزرگسالان برای پیشگیری از سکتهٔ مغزی و MI هر دو توصیه کرد. مع‌هذا، سبب ایجاد ناراحتی اپیگاستر، زخم معده، و خونریزی گوارشی می‌شود که می‌تواند بدون علامت یا تهدیدکنندهٔ حیات باشد. در نتیجه، نباید به هر فرد ۴۰ یا ۵۰ ساله توصیه کرد که آسپیرین را به‌طور منظم مصرف کند، زیرا خطر سکتهٔ مغزی آتروترومبوتیک بسیار پایین بوده و خطر عوارض جانبی بر فواید آن می‌چربد. در نقطهٔ مقابل، هر بیماری که TIA یا سکتهٔ مغزی آتروترومبوتیک را تجربه کرده و هیچ‌گونه منع مصرفی نداشته باشد، باید نوعی داروی ضدپلاکتی را به طور منظم مصرف کند، زیرا خطر سالانهٔ متوسط سکتهٔ بعدی، ۱۰-۸٪ است؛ درصد اندک دیگری، MI یا مرگ عروقی را تجربه خواهند کرد. آنچه مسلم است، احتمال فواید حاصله، به مراتب بر خطرات درمان می‌چربد.

انتخاب داروی ضد پلاکتی و دوز آن باید موازنه‌ای را میان خطر سکتهٔ مغزی، فواید مورد انتظار، و خطر و هزینهٔ درمان برقرار سازد. مع‌هذا، هیچ‌گونه دادهٔ قطعی در این باره وجود نداشته، و نظرات پژوهشگران متفاوت است. بسیاری از صاحب‌نظران معتقدند که اثربخشی آسپیرین با دوز پایین (۷۵mg-۳۰ در روز) و آسپیرین با دوز بالا (۱۳۰۰mg-۶۵۰ در روز) تقریباً یکسان است. برخی پژوهشگران از تجویز دوزهای بسیار پایین حمایت می‌کنند تا از بروز عوارض جانبی بپرهیزند، درحالی‌که برخی دیگر از تجویز دوزهای بسیار بالا حمایت می‌کنند تا مطمئن باشند که حداکثر فواید ممکن حاصل می‌شود. اکثر پزشکان در آمریکای شمالی، ۳۲۵g-۸۱ را توصیه می‌کنند، درحالی‌که اکثر پزشکان اروپایی ۱۰۰mg-۵۰ را توصیه می‌کنند. کلوپیدوگرل و دی‌پیریدامول گسترده‌رهش به‌علاوهٔ آسپیرین، امروزه به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان داروهای خط اول برای پیشگیری ثانویه توصیه می‌شوند. به‌همین ترتیب، انتخاب آسپیرین، کلوپیدوگرل، یا دی‌پیریدامول به‌علاوهٔ آسپیرین باید با این حقیقت سبک- سنگین شود که دو گزینهٔ آخر، اثربخش‌تر از آسپیرین هستند، ولی هزینهٔ آنها نیز بالاتر است که خود ممکن است بر پایبندی بلندمدت بیمار به ادامهٔ درمان تأثیر گذارد. در مورد انجام مطالعه بر روی هر یک از افراد مصرف‌کنندهٔ آسپیرین، اختلاف نظر وجود دارد، زیرا داده‌های محدودی در این زمینه در دست است.

درمان ضد انعقاد و سکتهٔ مغزی ناشی از آمبولی

نتایج چندین کارآزمایی نشان داده است که تجویز داروهای ضد انعقاد (با INR در محدودهٔ ۳-۲) در بیماران دچار فیبریلاسیون دهلیزی غیر دریچه‌ای (غیر روماتیسمی) مزمن (NVAF) سبب پیشگیری از آمبولی مغزی و سکتهٔ مغزی شده و بی‌خطر است. برای پیشگیری اولیه و برای بیمارانی که TIA یا سکتهٔ مغزی را تجربه کرده‌اند، درمان ضد انعقاد با استفاده از VKA، سبب کاهش خطر به‌میزان حدود ۶۷ درصد می‌شود، که مشخصاً بر خطر سالانهٔ ۳-۱ درصدی عارضهٔ خونریزی‌دهندهٔ عمده می‌چربد. تنظیم دوز VKAها دشوار بوده، و اثرات آنها بسته به میزان مصرف ویتامین K از طریق رژیم غذایی متغیر است، و تجویز آنها مستلزم پایش مکرر خون از نظر PTT/INR می‌باشد. پژوهشگران نشان داده‌اند که چندین داروی ضد انعقاد خوراکی (OACها) جدیدتر، راحت‌تر بوده و اثربخشی بیشتری در امر پیشگیری از سکتهٔ مغزی در NVAF دارند. پژوهشگران در یک کارآزمایی تصادفی، نوعی مهارکنندهٔ خوراکی ترومبین به‌نام دابیگاتران را با VKAها در یک کارآزمایی هم‌ارز به‌منظور پیشگیری از سکتهٔ مغزی یا تشکیل آمبولی سیستمیک در NVAF مقایسه کردند. در این کارآزمایی، از دو دوز مختلف دابیگاتران استفاده شد: ۱۱۰mg در روز و ۱۵۰mg در روز. اثربخشی هیچ‌یک از این دو دوز دابیگاتران در پیشگیری از سکتهٔ مغزی دوم و تشکیل آمبولی سیستمیک، کمتر از VKAها نبوده است، و حتی دوز بالاتر، اثربخشی بیشتری نیز داشته است (با خطر نسبی معادل ۰/۶۶؛ شاخص اطمینان معادل ۰/۸۲-۰/۵۳؛ $p<0/001$)، و میزان خونریزی عمده در هنگام مصرف دوز پایین‌تر دابیگاتران، در مقایسه با VKAها کمتر بوده است. تنظیم دوز دابیگاتران به پایش خون نیازی نداشته و اثرات آن نیز مستقل از مصرف ویتامین K خوراکی هستند. پژوهشگران دریافته‌اند که مهارکننده‌های جدیدتر خوراکی فاکتور Xa نیز معادل VKAها یا بی‌خطرتر و اثربخش‌تر از آنها در پیشگیری از سکتهٔ مغزی در NVAF بوده‌اند. در کارآزمایی آریستوتل («نقش آپیکسابان در کاهش سکتهٔ مغزی و سایر رویدادهای ترومبوآمبولیک در فیبریلاسیون دهلیزی»)، بیماران به‌صورت تصادفی در یکی از دو گروه زیر قرار داده شدند: مصرف آپیکسابان با دوز 5mg دو بار در روز؛ یا وارفارین با دوز تنظیم شده (INR معادل ۳-۲). فرجام نهایی ترکیبی سکتهٔ مغزی ایسکمیک یا خونریزی‌دهنده یا آمبولی سیستمیک در ۱/۲۷ درصد بیماران گروه دریافت‌کنندهٔ آپیکسابان و در ۱/۶ درصد بیماران دریافت‌کنندهٔ وارفارین مشاهده شد ($p<0/001$ برای عدم برتری و $p<0/01$ برای برتری). خونریزی عمده در اثر مصرف آپیکسابان، ۱ درصد کمتر بود ($p<0/001$). در «کارآزمایی نقش ریواروکسابان روزی یک بار در مهار مستقیم فاکتور Xa در مقایسه با آنتاگونیسم ویتامین K برای پیشگیری از سکتهٔ مغزی و تشکیل آمبولی در فیبریلاسیون دهلیزی (ROCKET-AF)» نیز نتایج مشابهی به دست آمدند. در این کارآزمایی، بیماران دچار NVAF به‌طور تصادفی در دو گروه تجویز ریواروکسابان یا تجویز وارفارین قرار گرفتند: ۱/۷ درصد از بیماران گروه فاکتور Xa و ۲/۲ درصد از بیماران گروه وارفارین، به فرجام نهایی سکتهٔ مغزی و تشکیل آمبولی سیستمیک رسیدند ($p<0/001$ برای عدم برتری)، خونریزی درون‌جمجمه‌ای نیز در گروه دریافت‌کنندهٔ ریواروکسابان کمتر بود. سرانجام اینکه، پژوهشگران دریافتند که نوعی مهارکنندهٔ فاکتور Xa به‌نام اِدوکسابان نیز اثربخشی کمتری در مقایسه با وارفارین نداشته است. بنابراین، مهارکننده‌های خوراکی فاکتور Xa حداقل جایگزین مناسبی برای VKAها قلمداد شده، و ممکن است هم به لحاظ اثربخشی و هم احتمالاً پایبندی بیمار به ادامهٔ درمان، بهتر از VKAها باشند.

پژوهشگران برای بیمارانی که نمی‌توانند داروهای ضد انعقاد مصرف کنند، تجویز کلوپیدوگرل به‌علاوهٔ آسپیرین با تجویز آسپیرین به‌تنهایی را در «کارآزمایی کلوپیدوگرل در فیبریلاسیون دهلیزی با ایربزارتان برای پیشگیری از وقایع عروقی (ACTIVE-A)» مقایسه کردند. کلوپیدوگرل به‌علاوهٔ آسپیرین اثربخشی بیشتری در مقایسه با آسپیرین به‌تنهایی در پیشگیری از وقایع

عروقی و عمدتاً سکتهٔ مغزی داشته است، ولی سبب افزایش خطر خونریزی عمده شده بود (با خطر نسبی معادل ۱/۵۷؛ $p<0/001$).

تصمیم‌گیری برای استفاده از داروهای ضد انعقاد با هدف پیشگیری اولیه، عمدتاً برپایهٔ عوامل خطرساز استوار است (جدول ۳-۴۴۶). وجود سابقه‌ای از TIA یا سکتهٔ مغزی، وزنه را صرف‌نظر از وجود سایر عوامل خطرساز، به‌نفع تجویز داروهای ضد انعقاد سنگین می‌کند. خطر سکتهٔ مغزی ناشی از فیبریلاسیون دهلیزی متناوب، معادل خطر سکتهٔ مغزی ناشی از فیبریلاسیون دهلیزی مزمن است، و پژوهشگران در چندین مطالعهٔ سرپایی بر روی سکتهٔ مغزی به‌ظاهر «کریپتوژنیک»، شواهدی از فیبریلاسیون دهلیزی متناوب را در ۲۰ درصد از بیماران پایش شده به‌مدت چند هفته مشاهده کرده‌اند. پرسش دربارهٔ ضربان‌سازهای کاشته شده نیز وجود رابطه‌ای میان فیبریلاسیون دهلیزی بدون علامت و خطر سکتهٔ مغزی را تأیید می‌کند. بنابراین در بیماران دچار سکتهٔ مغزی ناشی از آمبولی و از سایر جهات کریپتوژنیک (یعنی بدون هیچ‌گونه شواهدی از علت دیگری برای سکتهٔ مغزی)، پایش سرپایی به‌مدت ۳ تا ۴ هفته، راهبُردی منطقی برای تعیین بهترین درمان پیشگیرانه است.

از آنجایی که خطر سالانهٔ سکتهٔ مغزی در بیماری قلبی روماتیسمی درمان‌نشده و همراه با فیبریلاسیون دهلیزی، بالا است، پیشگیری اولیه برعلیه سکتهٔ مغزی نیز به‌صورت دوسوکور مطالعه نشده است. این بیماران عموماً باید تحت درمان ضد انعقادی بلندمدت قرار گیرند. دابیگاتران و مهارکننده‌های خوراکی Xa در این جمعیت مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند.

داروهای ضد انعقادی سبب کاهش خطر تشکیل آمبولی در MI حاد نیز می‌شود. اکثر پزشکان، توصیه می‌کنند که در صورت وجود انفارکتوس قدامی همراه با موج Q، اختلال عملکرد شدید بطن چپ، نارسایی احتقانی قلب، ترومبوز جداری، یا فیبریلاسیون دهلیزی، یک دورهٔ ۳ ماههٔ داروی ضد انعقاد تجویز شود. اگر فیبریلاسیون دهلیزی ادامه یابد، تجویز OACها به‌صورت بلندمدت توصیه می‌شود.

سکتهٔ مغزی ثانویه به ترومبوآمبولی، یکی از جدی‌ترین عوارض کاشت دریچهٔ مصنوعی قلب است. شدت درمان ضد پلاکتی و/ یا ضد انعقادی، توسط نوع دریچهٔ مصنوعی و محل آن تعیین می‌شود. دابیگاتران ممکن است اثربخشی کمتری از وارفارین داشته باشد، و مهارکننده‌های خوراکی Xa، در این جمعیت مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند.

اگر نتوان منبع آمبولی را حذف کرد، تجویز داروهای ضد انعقادی در اکثر موارد باید تا مدت زمان نامحدودی ادامه یابد. بسیاری از نورولوژیست‌ها، ترکیب داروهای ضد پلاکتی با داروهای ضد انعقاد را برای بیمارانی توصیه می‌کنند که درمان ضد انعقاد در آنها با «شکست» مواجه شده است (یعنی دچار سکتهٔ مغزی یا TIA دیگری شده‌اند)، ولی شواهدی اساسی برای این توصیه وجود ندارد.

درمان ضد انعقادی و سکتهٔ مغزی غیر کاردیوژنیک

داده‌های موجود، از تجویز بلندمدت VKAها برای پیشگیری از سکتهٔ مغزی آتروترومبوتیک برای بیماری عروقی مغزی درون‌جمجمه‌ای یا خارج‌جمجمه‌ای حمایت نمی‌کنند. پژوهشگران در «مطالعهٔ نقش وارفارین- آسپیرین در سکتهٔ مغزی» (WARSS) دریافتند که وارفارین سدیم (INR معادل ۲/۸-۱/۴) هیچ مزیتی نسبت به آسپیرین (۳۲۵ میلی‌گرم) در امر پیشگیری ثانویه از سکتهٔ مغزی ندارد، ولی مشاهده کردند که میزان خونریزی در گروه دریافت‌کنندهٔ وارفارین اندکی بالاتر بوده است؛ در مطالعه‌ای که در اروپا نیز انجام گرفت، این یافته تأیید می‌شود. در مطالعهٔ «تجویز وارفارین و آسپیرین در بیماری درون‌جمجمه‌ای علامت‌دار» (WASID) (ادامهٔ مطلب را ببینید)، وارفارین (INR معادل ۳-۲) هیچ مزیتی نسبت به آسپیرین در بیماران مبتلا به آترواسکلروز درون‌جمجمه‌ای علامت‌دار نداشت، و با میزان بالاتر عوارض خونریزی همراه بود.

آتروسکلروز کاروتید را می‌توان به‌روش جراحی (اندارترکتومی) خارج کرد و یا با گذاردن استنت درون‌عروقی همراه با آنژیوپلاستی با بالون یا بدون آن، از شدت آتروسکلروز کاست. تجویز داروهای ضد انعقادی برای بیماری کاروتید هنوز به‌طور مستقیم با درمان ضد پلاکتی مقایسه نشده است.

درمان جراحی

تنگی کاروتید علامت‌دار، در «کارآزمایی اندارترکتومی کاروتید علامت‌دار آمریکای شمالی» (NASCET) و نیز در «کارآزمایی عمل جراحی کاروتید اروپا» (ECST) مورد مطالعه قرار گرفت. در هر دوی این کارآزمایی‌ها، عمل جراحی با فواید چشمگیری برای بیماران دچار تنگی حداقل ۷۰ درصد همراه بوده است. در NASCET، خطر تجمعی میانگین سکتهٔ مغزی همان‌سمت پس از گذشت ۲ سال، در بیمارانی که تحت درمان طبی قرار گرفته بودند معادل ۲۶ درصد و در بیمارانی که تحت همان درمان طبی به‌علاوهٔ اندارترکتومی کاروتید قرار گرفته بودند، معادل ۹ درصد بوده است. این کاهش *مطلق* ۱۷ درصدی در گروه جراحی، معادل کاهش خطر نسبی ۶۵ درصدی به‌نفع عمل جراحی است (جدول ۴-۴۴۶). در NASCET نیز منفعت معنی‌دار ولی با شدت کمتر در بیماران دچار تنگی ۵۰ تا ۷۰ درصد مشاهده شد. در ECST، بیماران دچار تنگی کمتر از ۳۰ درصد که تحت درمان جراحی قرار گرفته بودند، آسیب‌هایی را تجربه کرده بودند.

خطر ایجاد سکتهٔ مغزی در بیمار و فواید احتمالی درمان جراحی برای وی، با عوامل زیر در ارتباط هستند: وجود علایم شبکیه در مقایسه با علایم نیمکره‌ای، شدت تنگی شریانی، شدت بیماری‌های طبی همراه (لازم به‌ذکر است که در NASCET و ECST، بیماران «پُرخطر» مبتلا به بیماری شدید قلبی، ریوی، یا کلیوی از مطالعه کنارگذارده شده بودند)، میزان بیمارمندی و مرگ و میر در مراکز درمانی، زمان عمل جراحی با درنظر گرفتن علایم، و عوامل دیگر. در فراتحلیلی که اخیراً بر روی کارآزمایی‌های NASCET و ECST انجام گرفت، مشخص شد که بیشترین تأثیر مفید اندارترکتومی هنگامی است که ظرف مدت ۲ هفته پس از آغاز علایم انجام شود. به‌علاوه، این تأثیر مفید در بیماران با سن بالاتر از ۷۵ سال، بیشتر بوده، و به‌نظر می‌رسد که در مردان بیشتر از زنان باشد.

به‌طور خلاصه، بیمار دچار ایسکمی نیمکره‌ای علامت‌دار اخیر، تنگی شدید در شریان کاروتید داخلی مربوطه، و میزان بیمارمندی و مرگ و میر حوالی جراحی در مرکز درمانی مربوطهٔ معادل ۶ درصد یا کمتر برای هر جراح دلخواه، باید تحت عمل جراحی اندارترکتومی کاروتید قرار گیرد. مع‌هذا، اگر میزان سکتهٔ مغزی حوالی جراحی برای هر یک از جراحان بالاتر از ۶ درصد باشد، آنگاه فواید اندارترکتومی کاروتید زیر سؤال می‌رود.

نتایج «مطالعهٔ آتروسکلروز کاروتید بدون علامت» (ACAS) و «کارآزمایی جراحی کاروتید بدون علامت» (ACST)، اندیکاسیون‌های درمان جراحی *بیماری کاروتید بدون علامت* را تبیین کرده‌اند. در ACAS، بیماران بدون علامت دچار تنگی حداقل ۶۰ درصد، به‌طور تصادفی تحت درمان طبی با آسپیرین یا همان درمان طبی به‌علاوهٔ اندارترکتومی کاروتید قرار گرفتند. خطر ۵ سالهٔ سکتهٔ مغزی در همان‌سمت (و هرگونه سکتهٔ مغزی یا مرگ حوالی جراحی) در گروه جراحی معادل ۵/۱ درصد و در گروه درمان طبی معادل ۱۱ درصد بوده است. اگرچه این ارقام، بیانگر کاهش ۵۳ درصدی خطر *نسبی* هستند، ولی میزان کاهش خطر مطلق ۵ ساله تنها معادل ۵/۹ درصد یا به‌بیان دیگر سالانه ۱/۲ درصد است (جدول ۴-۴۴۶). حدود نیمی از سکته‌های مغزی رخ داده در گروه عمل جراحی، در اثر آنژیوگرام‌های پیش از عمل جراحی ایجاد شده بودند. در ACST، بیماران بدون علامت دچار تنگی کاروتید بیش از ۶۰ درصد به‌طور تصادفی تحت اندارترکتومی یا درمان طبی قرار گرفتند. خطر ۵ سالهٔ سکتهٔ مغزی در گروه جراحی (شامل مرگ یا سکتهٔ مغزی حوالی جراحی) معادل ۶/۴ درصد و در گروه تحت درمان جراحی معادل ۱۱/۸ درصد بوده است (یعنی ۴۶ درصد

کاهش خطر نسبی و ۵/۴ درصد کاهش خطر مطلق).

در هر دو مطالعهٔ ACST و ACAS، میزان عوارض حوالی جراحی در زنان بالاتر بوده است، که هرگونه تأثیر مفید در کاهش خطر ۵ سالهٔ سکتهٔ مغزی را احتمالاً نقض می‌کند. البته این احتمال وجود دارد که با پیگیری طولانی‌مدت‌تر، تأثیر مفید مشخصی در زنان مشاهده خواهد شد. در حال حاضر، اندارترکتومی کاروتید در زنان بدون علامت، همچنان مورد اختلاف نظر شدید است.

به‌طور خلاصه، در سیر طبیعی تنگی بدون علامت، میزان سالانهٔ سکتهٔ مغزی معادل ۲ درصد بوده، درحالی‌که بیماران علامت‌دار، با خطر سالانهٔ ۱۳ درصدی سکتهٔ مغزی مواجه هستند. توصیهٔ بازسازی کاروتید به بیمار بدون علامت، تا حدی مورد اختلاف نظر بوده و به عوامل پرشماری از جمله عوامل زیر بستگی دارد: سلیقهٔ بیمار، شدت تنگی، سن، جنسیت، و بیماری‌های همراه. درمان طبی برای کاهش عوامل خطرساز آتروسکلروز، و از جمله ترکیبات کاهندهٔ کلسترول و داروهای ضد پلاکتی، معمولاً برای بیماران دچار تنگی کاروتید بدون علامت توصیه می‌شود. در اینجا نیز همانند فیبریلاسیون دهلیزی، باید به بیماران دربارهٔ TIAها مشورت داد تا بتوان در صورت بروز علایم، در روش درمان تجدید نظر کرد.

درمان درون‌عروقی

امروزه پزشکان از آنژیوپلاستی با بالون همراه با استنت‌گذاری به‌میزان فزاینده‌ای برای باز کردن شریان‌های کاروتید تنگ‌شده و حفظ مجرای آنها استفاده می‌کنند. این تکنیک‌ها می‌توانند تنگی کاروتید را نه‌تنها در محل دوشاخه‌شدن آن بلکه در نزدیکی قاعدهٔ جمجمه و نیز در قطعات درون‌جمجمه‌ای آن نیز درمان کنند. پژوهشگران در کارآزمایی «استنت‌گذاری و آنژیوپلاستی همراه با محافظت در بیماران پرخطر برای اندارترکتومی» (SAPPHIRE)، بیماران پرخطر دارای تنگی کاروتید علامت‌دار بیش از ۵۰ درصد یا تنگی بدون علامت بیش از ۸۰ درصد را به‌طور تصادفی تحت اندارترکتومی یا استنت‌گذاری همراه با نوعی ابزار محافظت در برابر آمبولی دیستال قرار دادند؛ بیماران پرخطر در این کارآزمایی، بنابه‌تعریف عبارت بودند از بیماران دچار بیماری ریوی یا کرونری شدید به‌لحاظ بالینی، انسداد کاروتید سمت مقابل، تنگی مجدد پس از اندارترکتومی، فلج عصب حنجره‌ای سمت مقابل، سابقهٔ پرتوتابی یا عمل جراحی رادیکال قبلی بر روی گردن، یا سن بالاتر از ۸۰ سال. خطر مرگ، سکتهٔ مغزی، یا MI ظرف مدت ۳۰ روز و مرگ یا سکتهٔ مغزی در همان‌سمت ظرف مدت ۱ سال معادل ۱۲/۲ درصد در گروه استنت‌گذاری و معادل ۲۰/۱ درصد در گروه اندارترکتومی بوده است ($p=0/055$)، که نشان می‌دهد استنت‌گذاری به‌عنوان یک گزینهٔ درمانی برای این گروه از بیماران در معرض خطر بالای جراحی، حداقل با اندارترکتومی مشابه است. مع‌هذا، نتایج به‌دست آمده از هر دو مداخلهٔ فوق، ممکن است بهتر از عدم درمان تنگی کاروتید نباشند (به‌ویژه برای بیماران بدون علامت)، و بخش عمده‌ای از فواید مشاهده شده در گروه استنت‌گذاری، به‌دلیل کاهش میزان MI حوالی عمل جراحی بوده است. نتایج دو کارآزمایی تصادفی که استنت‌گذاری را با اندارترکتومی در بیماران کم‌خطرتر مقایسه کرده‌اند، منتشر شده‌اند. در «کارآزمایی استنت‌گذاری در مقایسه با اندارترکتومی برای بازسازی کاروتید» (CREST)، بیماران دچار تنگی علامت‌دار یا بدون‌علامت شرکت داده شدند. خطر ۳۰ روزهٔ ابتلا به سکتهٔ مغزی در گروه استنت معادل ۴/۱ درصد و در گروه جراحی معادل ۲/۳ درصد بود، ولی خطر ۳۰ روزهٔ ابتلا به MI در گروه استنت معادل ۱/۱ درصد و در گروه جراحی معادل ۲/۳ درصد بوده است، که بیانگر یکسان بودن نسبی خطر ناشی از این دو روش می‌باشد. در پیگیری به‌عمل آمده با میانهٔ ۲ سال، میزان تنگی مجدد نیز در این دو گروه یکسان بوده است. پژوهشگران در «کارآزمایی بین‌المللی استنت‌گذاری کاروتید» (ICSS)، بیماران علامت‌دار را به‌صورت تصادفی تحت استنت‌گذاری یا اندارترکتومی قرار داده و به نتیجهٔ متفاوتی دست یافتند: پس از گذشت ۱۲۰ روز، میزان بروز سکتهٔ مغزی، MI، یا مرگ در گروه استنت‌گذاری شده معادل ۸/۵ درصد و در گروه

اندارترکتومی شده معادل ۵/۲ درصد بوده است (p=۰/۰۰۶)؛ البته هم‌اکنون پیگیری بلندمدت‌تر در دست انجام است. تفاوت‌های موجود میان طراحی کارآزمایی، انتخاب استنت، و تجربهٔ پزشک می‌توانند این تفاوت‌های مهم را توجیه کنند. تا هنگامی که داده‌های بیشتری در دسترس قرار نگیرند، اختلاف نظر بر سر این موضوع که کدام بیماران باید تحت استنت‌گذاری قرار گیرند و کدام بیماران باید تحت عمل جراحی اندارترکتومی قرار گیرند، همچنان ادامه خواهد داشت؛ این احتمال وجود دارد که هر دو روش مذکور چنانچه توسط پزشکان باتجربه انجام شوند، با خطرات یکسانی همراه باشند.

عمل جراحی کنارگذر (بای‌پس)

عمل جراحی کنارگذر خارج‌جمجمه‌ای به درون‌جمجمه‌ای (بای‌پس EC-IC) در آن دسته از تنگی‌های آترواسکلروتیک که با اندارترکتومی کاروتید متداول قابل دسترسی نیستند، اثربخش نبوده است. در یک کارآزمایی که به‌دلیل بی‌فایده بودن متوقف شد، در بیماران دچار سکتهٔ مغزی اخیر، انسداد کاروتید هم‌زمان، و شواهدی از خونرسانی ناکافی مغز که توسط توموگرافی با گسیل پوزیترون اندازه‌گیری شده بود، بای‌پس EC-IC هیچ‌گونه تأثیر مفیدی نداشته است.

آترواسکلروز درون‌جمجمه‌ای

پژوهشگران در کارآزمایی WASID، بیماران دچار تنگی علامت‌دار (۹۹-۵۰٪) در یک رگ درون‌جمجمه‌ای اصلی را به‌طور تصادفی تحت درمان با دوز بالای آسپیرین (۱۳۰۰mg در روز) یا وارفارین (با INR هدف ۳/۰-۲/۰) قرار دادند و فرجام نهایی اولیهٔ ترکیبی آن را سکتهٔ مغزی ایسکمیک، خونریزی مغزی، یا مرگ ناشی از علت عروقی دیگری به‌غیر از سکتهٔ مغزی درنظر گرفتند. این کارآزمایی، بسیار زود و به‌دلیل افزایش خطر عوارض جانبی ناشی از ایجاد حالت ضد انعقاد وارفارین، خاتمه داده شد. پس از میانگین پیگیری ۱/۸ سال، فرجام نهایی اولیه در ۲۲/۱ درصد از بیماران گروه آسپیرین و در ۲۱/۸ درصد از بیماران گروه وارفارین مشاهده شد. مرگ ناشی از هر علت، در ۴/۳ درصد از بیماران گروه آسپیرین و در ۹/۷ درصد از بیماران گروه وارفارین دیده شد؛ ۳/۲ درصد از بیماران تحت درمان با آسپیرین، خونریزی عمده را تجربه کردند، درحالی‌که این رقم در بیماران تحت درمان با وارفارین، ۸/۳ درصد بوده است.

پژوهشگران در کارآزمایی «استنت‌گذاری و درمان طبی تهاجمی برای پیشگیری از سکتهٔ مغزی راجعه در تنگی درون‌جمجمه‌ای» (SAMMPRIS) دریافتند که استنت‌گذاری درون‌جمجمه‌ای برای آترواسکلروز درون‌جمجمه‌ای، در مقایسه با آسپیرین بسیار زیان‌بار است. در این کارآزمایی، بیماران مبتلا به سکتهٔ مغزی خفیف یا TIA که به‌تازگی علامت‌دار شده و با تنگی درون‌جمجمه‌ای ۹۹-۷۰ درصد همراه بوده است را تحت درمان طبی یا استنت‌گذاری اولیه با استفاده از نوعی استنت خود- بازشونده قرار دادند. به بیماران هر دو گروه کلوپیدوگرل، آسپیرین، و استاتین تجویز شده و فشار خون آنان به‌شدت کنترل گردید. فرجام نهایی سکتهٔ مغزی یا مرگ، در ۱۴/۷ درصد از بیماران گروه استنت‌گذاری و در ۵/۸ درصد بیماران گروه درمان طبی رخ داد (p=۰/۰۰۱). این میزان پایین سکتهٔ مغزی ثانویه به‌مراتب پایین‌تر از میزان آن در کارآزمایی WASID بود و نشان می‌دهد که درمان طبی تهاجمی، تأثیر چشمگیری بر خطر سکتهٔ مغزی ثانویه دارد.

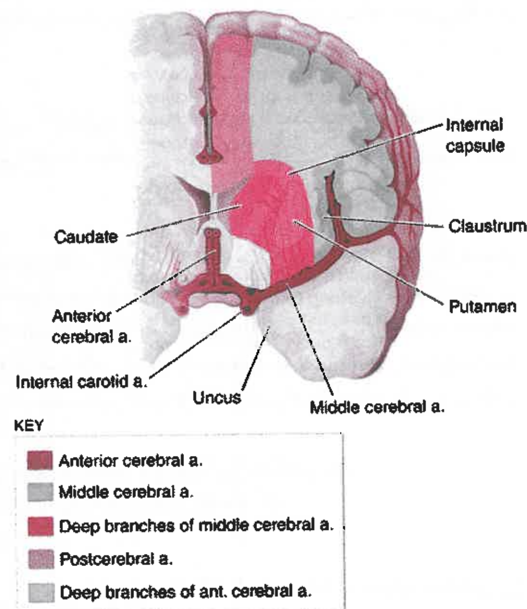
ترومبوز سینوس سخت‌شامه‌ای برای حمایت از تجویز کوتاه‌مدت داروهای ضد انعقادی (صرف‌نظر از وجود یا عدم وجود خونریزی درون‌جمجمه‌ای) برای انفارکتوس وریدی متعاقب ترومبوز سینوس، شواهد محدودی وجود دارد. نتیجهٔ بلندمدت اکثر بیماران (حتی بیماران دچار خونریزی درون‌جمجمه‌ای) بسیار عالی است.

سندرم‌های سکتهٔ مغزی

شرح حال دقیق و معاینهٔ نورولوژیک در اغلب موارد می‌توانند به یافتن ناحیهٔ اختلال عملکرد مغزی منجر شوند؛ اگر این ناحیه، با توزیع شریانی خاصی مرتبط باشد، علل احتمالی سندرم مورد

نظر را می‌توان محدودتر کرد. این امر به‌ویژه هنگامی حایز اهمیت است که بیمار با TIA مراجعه کرده و نتیجهٔ معاینه در وی طبیعی است. برای مثال، اگر بیمار دچار اختلال زبان گفتاری و همی‌آنوپی هم‌نام سمت راست شود، جستجو برای علل آمبولی شریان مغزی میانی سمت چپ باید انجام گیرد. برای مثال، یافتن تنگی منفرد شریان کاروتید داخلی سمت راست در همین بیمار، بیانگر تنگی کاروتید بدون علامت بوده، و جستجو برای سایر علل سکتهٔ مغزی باید ادامه یابد. در گفتارهای زیر، یافته‌های بالینی ایسکمی مغزی همراه با قلمروهای عروقی مغزی نشان داده شده در شکل‌های ٤-٤٤٦ و ٦-٤٤٦ تا ١٤-٤٤٦ شرح داده خواهند شد. سندرم‌های سکتهٔ مغزی به سه دستهٔ زیر تقسیم می‌شوند: (١) سکتهٔ مغزی ناشی از رگ بزرگ در گردش خون قدامی؛ (٢) سکتهٔ مغزی ناشی از رگ بزرگ در گردش خون خلفی؛ و (٣) بیماری رگ کوچک هر یک از این دو بستر عروقی.

سکتهٔ مغزی در گردش خون قدامی شریان کاروتید داخلی و شاخه‌های آن، گردش خون قدامی مغز را تشکیل



شکل ۶-۴۴۶ تصویری از یک نیمکرهٔ مغزی در مقطع تاجی، که قلمروهای عروق مغزی اصلی منشعب از شریان‌های کاروتید داخلی را نشان می‌دهد.

می‌دهند. این عروق ممکن است در اثر بیماری درونی رگ (آتروسکلروز یا شکافت) و یا در اثر انسداد حاصل از آمبولی ناشی از منبعی پروگزیمال (که پیش از این شرح آن رفت) مسدود شوند. انسداد هر رگ درون‌جمجمه‌ای اصلی، دارای تظاهرات بالینی متمایزی است.

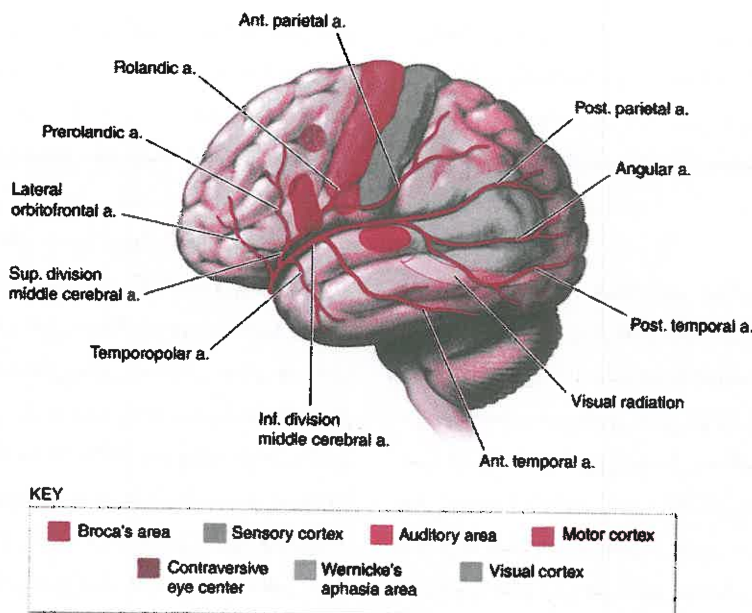
شریان مغزی میانی انسداد بخش پروگزیمال MCA یا یکی از شاخه‌های اصلی آن، در اغلب موارد ناشی از آمبولی (شریان-به- شریان، قلبی، یا با منشأ ناشناخته) است تا آتروترومبوز درون‌جمجمه‌ای. آتروسکلروز بخش پروگزیمال MCA می‌تواند سبب فرستاده شدن آمبولی دیستال به قلمرو شریان مغزی میانی شده و یا با شیوعی کمتر، TIAهایی با جریان اندک را پدید آورد. تشکیل عروق جانبی از طریق عروق لپتومننژی در اغلب موارد مانع از آن می‌شود که تنگی MCA، به‌حالت علامت‌دار درآید.

شاخه‌های قشری MCA، خونرسانی سطح جانبی نیمکرهٔ مغزی به‌استثنای دو بخش زیر را برعهده دارند: (١) قطب پیشانی و نواری در امتداد حاشیهٔ فوقانی- میانی قطعات پیشانی و آهیانه‌ای که توسط ACA خونرسانی می‌شوند؛ و (٢) پیچ‌خوردگی‌های قطب پس‌سری و بخش تحتانی قطعهٔ گیجگاهی که توسط PCA خونرسانی می‌شوند (شکل‌های ٦-٤٤٦، ٧-٤٤٦، ٨-٤٤٦، و ٩-٤٤٦).

از بخش پروگزیمال MCA (قطعهٔ M1) شاخه‌های سوراخ‌کننده‌ای موسوم به *شریان‌های لنتیکولواستریات* منشعب می‌شوند که خونرسانی پوتامن، بخش خارجی گلوبوس پالیدوس، و بازوی خلفی کپسول داخلی، کورونا رادیاتای مجاور، و بخش اعظم هستهٔ دُم‌دار را برعهده دارند (شکل ٦-٤٤٦).

در شیار سیلویوس، MCA در اکثر بیماران به شاخه‌های *فوقانی* و *تحتانی* تقسیم می‌شوند (شاخه‌های M2). شاخه‌های فرعی شاخهٔ تحتانی، خونرسانی بخش تحتانی قشر آهیانه‌ای و گیجگاهی، و شاخه‌های فرعی شاخهٔ فوقانی، خونرسانی قشر پیشانی و بخش فوقانی قشر آهیانه‌ای را برعهده دارند (شکل ٧-٤٤٦).

اگر کل MCA در خاستگاه آن مسدود شود (به‌طوری‌که هم شاخه‌های سوراخ‌کننده و هم شاخه‌های قشری آن مسدود شوند) و تعداد عروق جانبی دیستال نیز محدود باشند، یافته‌های بالینی عبارت‌اند از همی‌پلژی سمت مقابل، همی‌آنستزی،



شکل ۷-۴۴۶ تصویری از یک نیمکرهٔ مغزی، نمای جانبی، که شاخه‌ها و نحوهٔ توزیع شریان مغزی میانی و نواحی اصلی مغز را نشان می‌دهد. به دوشاخه شدن شریان مغزی میانی به دو شاخهٔ فوقانی و تحتانی توجه کنید.

نشانه‌ها و علایم: *ساختمان‌های درگیر*

فلج صورت، اندام فوقانی، و اندام تحتانی در سمت مقابل؛ اختلال حس در همان منطقه سوزن‌زدن، تماس پنبه، ارتعاش، موقعیت بدن، تمایز بین دو نقطه، استریوگنوز ، تعیین محل لمس، باروگنوز، کوتانئوگرافی: *منطقهٔ حرکتی پیکری برای صورت و اندام فوقانی و رشته‌های نزولی از منطقهٔ اندام تحتانی جهت ورود به کورونا رادیاتا و دستگاه حسی پیکری مربوطه*

آفازی حرکتی: منطقهٔ تکلم حرکتی از نیمکرهٔ غالب

آفازی مرکزی، کری واژه‌ای، آنومی، کلام نامفهوم، آگرافی حسی، آکالکولی، آلکسی، آگنوزی انگشت، سردرگمی راست-چپ (که چهار مورد آخر، سندرم گرشتمان را تشکیل می‌دهند): *منطقهٔ تکلم مرکزی و بالای سیلویوسی و قشر آهیانه‌ای- پس‌سری از نیمکرهٔ غالب*

آفازی هدایتی: منطقهٔ تکلم مرکزی (اُپرکولوم آهیانه‌ای)

آپراکتاگنوزی نیمکرهٔ غیر غالب، آنوزوگنوزی، همی‌آسوماتوگنوزی، غفلت یک‌طرفه، اگنوزی برای نیمهٔ سمت چپ از فضای خارجی، «آپراکسی» در لباس‌پوشیدن، «آپراکسی» در ساختن، برهم‌خوردن مختصات بینایی، تشخیص نادرست محل در نیمی از میدان، اختلال در توانایی تشخیص فاصله، خواندن وارونه، خطای حسی بینایی (مانند آنکه ممکن است به‌نظر برسد فرد دیگری از میان میز عبور می‌کند): *قطعهٔ آهیانه‌ای غیر غالب (منطقهٔ مربوط به منطقهٔ تکلم در نیمکرهٔ غالب)؛ از بین رفتن حافظهٔ مکان‌نگاری معمولاً ناشی از ضایعه‌ای در سمت غیر غالب و گهگاه ناشی از ضایعه‌ای در سمت غالب است*

همی‌آنوپی هم‌نام (اغلب کوادرانتانوپی تحتانی هم‌نام): *تشعشع بینایی تا اعماق پیچ‌خوردگی گیجگاهی دوم*

فلج نگاه هماهنگ به سمت مقابل: میدان چشم مقابل‌گریز پیشانی یا رشته‌های خارج شده از آن

همی‌آنوپی هم‌نام، و یک یا دو روز ترجیح نگاه به‌سمت ضایعه. دیس‌آرتری به‌دلیل ضعف صورت، شایع است. اگر نیمکرهٔ غالب درگیر باشد، آفازی کلی نیز وجود دارد، و چنانچه نیمکرهٔ غیر غالب درگیر باشد، آنوزوگنوزی، آپراکسی در ساختن، و غفلت مشاهده می‌شوند (فصل ۳۶).

سندرم‌های MCA کامل در اغلب موارد هنگامی رخ می‌دهند که یک آمبولی، ساقهٔ شریان را مسدود سازد. علت ایجاد بسیاری از سندرم‌های ناکامل، احتمالاً وجود جریان خون جانبی قشری و متفاوت بودن شکل شریان‌ها است. سندرم‌های ناکامل ممکن است به‌دلیل آمبولی‌هایی نیز ایجاد شوند که وارد

بخش پروگزیمال MCA می‌شوند ولی آن را به‌طور کامل مسدود نمی‌کنند یا شاخه‌های دیستال MCA را مسدود می‌کنند یا آنکه قطعه‌قطعه‌شده و به‌سمت دیستال حرکت می‌کنند.

سندرم‌های ناکامل ناشی از انسداد یک شاخهٔ واحد در اثر آمبولی شامل دست، یا اندام تحتانی و دست، ضعف به‌تنهایی (سندرم بازویی)، یا ضعف صورت همراه با آفازی بدون فصاحت (بروکا) **(فصل ۳٦)** با یا بدون ضعف اندام تحتانی (سندرم اُپرکولار پیشانی). ترکیبی از اختلال حسی، ضعف حرکتی، و آفازی بدون فصاحت بیانگر وجود آمبولی‌ای است که شاخهٔ فوقانی پروگزیمال را مسدود کرده و سبب انفارکتوس بخش‌های وسیعی از قشرهای پیشانی و آهیانه‌ای شده است **(شکل ۷–٤٤٦)**. اگر آفازی فصیح (ورنیکه) بدون ضعف رخ دهد، احتمالاً شاخهٔ تحتانی از MCA که خونرسانی بخش خلفی (قشر گیجگاهی) از نیمکرهٔ غالب را برعهده دارد، درگیر است. کلام نامفهوم و عدم درک زبان نوشتاری و گفتاری، ویژگی‌های غالب هستند، که اغلب با کوادرانتانوپی فوقانی هم‌نام در سمت مقابل همراه هستند. غفلت از نیمی از بدن یا آگنوزی مکانی بدون ضعف، بیانگر آن است که شاخهٔ تحتانی MCA در نیمکرهٔ غیر غالب درگیر است.

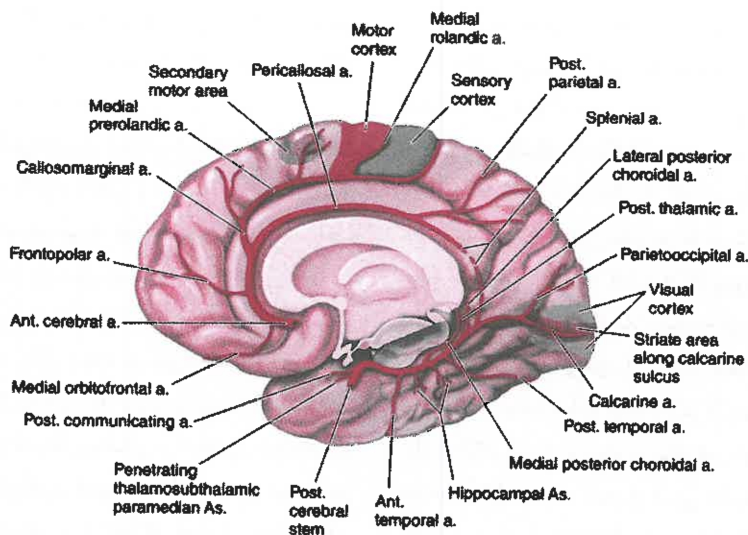
انسداد رگ لنتیکولواستریات سبب ایجاد سکتهٔ مغزی ناشی از رگ کوچک (لاکونار) در کپسول داخلی می‌شود **(شکل ٦–٤٤٦)**. این امر سبب ایجاد سکتهٔ مغزی حرکتی خالص یا سکتهٔ مغزی حسی–حرکتی در سمت مقابل ضایعه می‌شود. ایسکمی در زانوی کپسول داخلی عمدتاً سبب ایجاد ضعف صورت و متعاقباً ضعف اندام فوقانی و سپس ضعف اندام تحتانی در اثر انتقال ایسکمی به‌سمت خلف در داخل کپسول می‌شود. حالت دیگر آن است که دست سمت مقابل دچار آتاکسی شده، و دیس‌آرتری بارز باشد (دست چلفتی، سندرم لاکونار دیس‌آرتری). انفارکتوس لاکونار درگیرکنندهٔ گلوبوس پالیدوس (جسم شفاف) و پوتامن اغلب با نشانه‌های بالینی اندکی همراه است، ولی پارکینسونیسم و همی‌بالیسموس گزارش شده‌اند.

شریان مغزی قدامی ACA به دو قطعه تقسیم می‌شود: ساقه یا حلقهٔ ویلیس قبل از رابط (A1)، که شریان کاروتید داخلی را به شریان رابط قدامی متصل می‌کند؛ و قطعهٔ پس از رابط (A2) که در بخش دیستالِ شریان رابط قدامی قرار دارد **(شکل‌های ٤–٤٤٦، ٦–٤٤٦، و ۸–٤٤٦)**. از قطعهٔ A1 چندین شاخهٔ سوراخ‌کنندهٔ عمیق منشعب می‌شوند که خونرسانی بازوی قدامی کپسول داخلی، مادهٔ سوراخ‌دار قدامی، آمیگدال، بخش قدامی هیپوتالاموس، و بخش تحتانی سرِ هستهٔ دُم‌دار را برعهده دارند **(شکل ٦–٤٤٦)**.

انسداد بخش پروگزیمال ACA معمولاً به‌خوبی تحمل می‌شود، زیرا جریان خون جانبی از طریق شریان رابط قدامی و عروق جانبی از طریق MCA و PCA وجود دارد. انسداد یک قطعهٔ A2 واحد سبب ایجاد علایم مندرج در **شکل ۸–٤٤٦** در سمت مقابل ضایعه می‌شود. اگر هر دو قطعهٔ A2 از یک ساقهٔ مغزی قدامی واحد نشأت گرفته باشند (آترزی قطعهٔ A1 سمت مقابل)، آنگاه انسداد مربوطه می‌تواند هر دو نیمکرهٔ مغزی را تحت‌تأثیر قرار دهد. در نتیجه، آبولی مفرط (تأخیر در پاسخ کلامی و حرکتی) و نشانه‌های هرمی دوطرفه همراه با پاراپارزی یا کوادری‌پارزی و بی‌اختیاری ادرار ایجاد خواهد شد.

شریان کوروئیدال قدامی این شریان از شریان کاروتید قدامی منشعب شده و خونرسانی بازوی خلفی کپسول داخلی و مادهٔ سفید واقع در بخش خلفی–جانبی آن را برعهده دارد که از میان آن، برخی از رشته‌های ژنیکولوکالکارین عبور می‌کنند **(شکل ۹–٤٤٦)**. سندرم کامل انسداد شریان کوروئید قدامی شامل همی‌پلژی در سمت مقابل، همی‌آنستزی (هیپستزی)، و همی‌آنوپی هم‌نام است. مع‌هذا، از آنجایی‌که این قلمرو، توسط عروق سوراخ‌کنندهٔ بخش پروگزیمال MCA و شریان‌های رابط خلفی و کوروئیدال خلفی نیز خونرسانی می‌شود، اختلالاتی بسیار جزئی ممکن است رخ داده، و بیماران اغلب بهبود چشمگیری را تجربه خواهند کرد. سکته‌های مغزی کوروئیدال قدامی معمولاً در نتیجهٔ ترومبوز درجای رگ مربوطه ایجاد شده، و این رگ آسیب‌پذیری ویژه‌ای نسبت به انسداد درمان‌زاد در حین بستن آنوریسم‌های نشأت گرفته از شریان کاروتید داخلی در حین عمل جراحی دارند.

شریان کاروتید داخلی تابلوی بالینی اصلی انسداد شریان کاروتید داخلی، به این موضوع بستگی دارد که علت ایسکمی، کاهش جریان خون است یا آمبولی یا ترومبوز گسترش یافته. در اغلب موارد، بخشی از قشر مغز مبتلا می‌شود که خونرسانی آن را MCA برعهده دارد. اگر حلقهٔ ویلیس از کفایت لازم برخوردار باشد، انسداد ممکن است تشخیص داده نشود. اگر ترومبوز از



شکل ۸-۴۴۶ **تصویری از یک نیمکرهٔ مغزی، نمای میانی، که شاخه‌ها و نحوهٔ توزیع شریان مغزی قدامی و نواحی اصلی مغز را نشان می‌دهد.**

نشانه‌ها و علایم؛ *ساختمان‌های درگیر*

فلج اندام تحتانی و پا در سمت مقابل: *منطقهٔ حرکتی اندام تحتانی*

درجات کمتری از پارز اندام فوقانی سمت مقابل: منطقهٔ اندام فوقانی از قشر مغز یا رشته‌های نزولی به‌سمت کورونا رادیاتا

اختلال حس قشری بر روی انگشتان پا، پا، و اندام تحتانی: *منطقهٔ حسی برای پا و اندام تحتانی*

بی‌اختیاری ادرار: منطقهٔ حسی- حرکتی در قطعک پیرامرکزی

رفلکس چنگ‌زنی در سمت مقابل، رفلکس مکیدن، گِگِن‌هالتِن (ریژیدیتهٔ پاراتونیک): *سطح میانی بخش خلفی قطعهٔ پیشانی؛ احتمالاً منطقهٔ حرکتی مکمل*

آبولی (گنگی آکینتیک)، کُندی، تأخیر، انقطاع متناوب، فقدان خودانگیختگی، نجوا، پرت‌شدن رفلکسی حواس به مناظر و صداها:

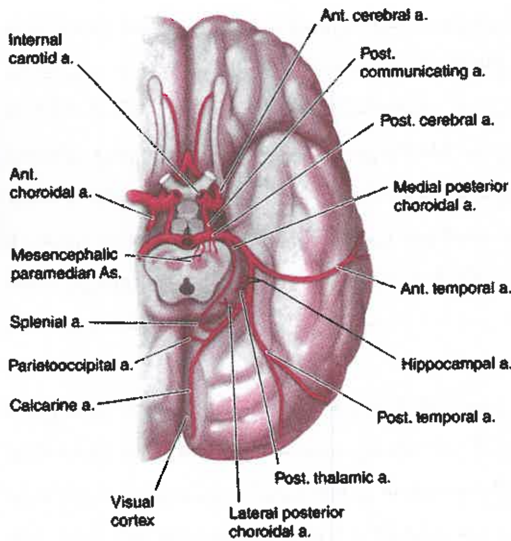
قطعی نبودن محل ضایعه- احتمالاً شکنج کمربندی و بخش میانی- تحتانی از قطعات پیشانی، آهیانه‌ای، و گیجگاهی

اختلال در راه‌رفتن و ایستادن (آپراکسی در راه‌رفتن): *قشر پیشانی در نزدیکی منطقهٔ حرکتی اندام تحتانی*

دیس‌پراکسی اندام‌های سمت چپ، آفازی لمسی در اندام‌های سمت چپ: جسم پینه‌ای

حدود شریان کاروتید داخلی گسترش یافته و وارد MCA شده یا در به آن آمبولی بفرستد، علایم حاصله مشابه علایم انسداد بخش پروگزیمال MCA خواهند بود (به مطالب قبلی رجوع کنید). گاهی انفارکتوس وسیع کل مادهٔ سفید عمقی و سطح قشری وجود دارد. هنگامی که خاستگاه‌های هر دو شریان MCA و ACA در بالای شریان کاروتید مسدود شوند، آبولی یا بُهت همراه با همی‌پلژی، همی‌آنستزی، و آفازی یا آنوزوگنوزی رخ می‌دهد. هنگامی که PCA از شریان کاروتید داخلی منشعب شود (حالتی که *شریان مغزی خلفی جنینی* نامیده می‌شود)، این شریان نیز ممکن است مسدود شده و سبب ایجاد علایمی شود که به قلمرو محیطی آن قابل انتساب باشد **(شکل‌های ۸-۴۴۶ و ۹-۴۴۶)**.

شریان کاروتید داخلی علاوه بر خونرسانی به مغز همان سمت، خونرسانی عصب بینایی و شبکیه را نیز از طریق شریان اُفتالمیک برعهده دارد. در قریب به ۲۵ درصد از موارد بیماری علامت‌دار کاروتید داخلی، نابینایی تک‌چشمی گذرای راجعه (آماروزیس فوگاکس)، وجود ضایعه را هشدار می‌دهد. بیماران معمولاً پرده‌ای افقی را توصیف می‌کنند که از بالا تا پایین و یا از پایین تا بالای میدان بینایی آنان را می‌پوشاند. آنان ممکن است از این نکته نیز شکایت داشته باشند که دید در همان



شکل ۹-۴۴۶ نمای تحتانی مغز، که شاخه‌ها و نحوهٔ توزیع شریان مغزی خلفی و ساختمان‌های آناتومیک اصلی را نشان می‌دهد.

نشانه‌ها و علایم: *ساختمان‌های درگیر*

قلمرو محیطی (شکل ۱۲-۴۴۶ را نیز ببینید). همی‌آنوپی هم‌نام (اغلب ربع فوقانی): *قشر کالکارین یا تشعشع بینایی نزدیک آن.* همی‌آنوپی هم‌نام دوطرفه، نابینایی قشری، آگاهی از نابینایی یا انکار آن؛ نام‌گذاری لمسی، آکروماتوپی (کوررنگی)، عدم توانایی مشاهدهٔ حرکات نزدیک‌شونده و دورشونده، عدم توانایی درک اجسامی که در مرکز قرار ندارند، آپراکسی حرکات چشمی، عدم توانایی شمارش یا نام‌گذاری اجسام، تمایل به برخورد با اجسامی که بیمار می‌بیند و می‌کوشد از آنها اجتناب کند: *قطعهٔ پس‌سری دوطرفه و احتمالاً قطعهٔ آهیانه‌ای درگیر است.* دیس‌لکسی کلامی بدون آگرافی، آنومی رنگ: *ضایعهٔ کالکارین سمت غالب و بخش خلفی جسم پینه‌ای.* اختلال حافظه: *ضایعهٔ هیپوکامپ به‌صورت دوطرفه و یا فقط در سمت غالب.* گم‌گشتگی مکان‌نگاشتی و پروزوپاگنوزی: *معمولاً با ضایعات شکنج زبانی و کالکارین غیر غالب.* سیمولتاناگنوزی، غفلت از نیمی از میدان بینایی: *قشر بینایی غالب، نیمکرهٔ سمت مقابل.* توهم بینایی شکل‌نگرفته، هالوسینوز پایکی، متامورفوپسی، تلئوپسی، گسترش خطای حسی به قلمرو بینایی، پالینوپسی، برهم‌خوردن مرزها و حدود، ترس از نور مرکزی: *قشر کالکارین.* توهم پیچیده: *معمولاً نیمکرهٔ غیر غالب.*

قلمرو مرکزی. سندرم تالامیک: اختلال حس (تمامی وجوه)، درد خودبخود و دیس‌استزی‌ها، کُرئواتتوز، لرزش مبادرتی، اسپاسم دست، همی‌پارزی خفیف: *هستهٔ خلفی- شکمی تالاموس؛ درگیری جسم زیرتالاموسی مجاور یا مسیرهای آوران آن.* سندرم تالاموپرفوریت: آتاکسی مخچه‌ای متقاطع همراه با فلج عصب سوم همان‌سمت (سندرم کلاود): *مسیر دندانه‌ای- تالاموسی و عصب سوم منشأ گرفته از آن.* سندرم وبر: فلج عصب سوم و همی‌پلژی سمت مقابل: *عصب سوم و پایک مغزی.* همی‌پلژی سمت مقابل: *پایک مغزی.* فلج یا پارزی حرکات عمودی چشم، انحراف کج، پاسخ کُند مردمک نسبت به نور، پتوز و میوز خفیف (نیستاگموس پس‌کشیدنی و «فشرده‌شدن» پلک‌ها به‌هم نیز ممکن است وجود داشته باشد): *رشته‌های فوق‌هسته‌ای ارسالی به عصب سوم، هستهٔ بینابینی کژال، هستهٔ دارکشویچ، و رابط خلفی.* لرزش فعالیتی آتاکسیک ریتمیک سمت مقابل؛ لرزش ریتمیک موقعیتی یا لرزش «نگه‌داشتنی» (لرزش روبرال): *مسیر دندانه‌ای- تالاموسی.*

چشم‌شان تار شده و یا آنکه نیمهٔ فوقانی یا تحتانی دیدشان از بین رفته است. در اکثر موارد، این علایم فقط چند دقیقه به‌طول می‌انجامند. به‌ندرت، ایسکمی یا انفارکتوس شریان اُفتالمیک یا شریان‌های مرکزی شبکیه در هنگام انفارکتوس یا TIA مغزی رخ می‌دهد.

برویی کاروتید طولانی و بلند که با ورود به دیاستول محو می‌شود، اغلب با تنگی‌های شدید همراه است. با شدیدتر شدن تنگی و کاهش جریان دیستال به محل تنگی، این برویی محوتر شده و ممکن است در هنگامی که انسداد، قریب‌الوقوع است، ناپدید شود.

شریان کاروتید مشترک در انسداد شریان کاروتید مشترک، تمامی علایم و نشانه‌های انسداد شریان کاروتید داخلی نیز ممکن است وجود داشته باشند. لنگش فک ممکن است در اثر کاهش جریان در شاخه‌های کاروتید خارجی ایجاد شود. در آرتریت تاکایاسو (فصل ۳۸۵)، ممکن است انسداد دوطرفهٔ شریان کاروتید مشترک در محل منشعب شدن آنها رخ دهد.

سکتهٔ مغزی در گردش خون خلفی گردش خون خلفی از یک جفت شریان مُهره‌ای، شریان قاعده‌ای، و یک جفت شریان مغزی خلفی تشکیل می‌شود. شریان‌های مُهره‌ای به‌هم می‌پیوندند و شریان قاعده‌ای را در پیوستگاه پل‌مغزی-

بصل‌النخاع تشکیل می‌دهند. شریان قاعده‌ای در حفرهٔ بین‌پایکی به دو شریان مغزی خلفی تقسیم می‌شود (شکل‌های ٤-٤٤٦، ٨-٤٤٦، و ٩-٤٤٦). از این شاخه‌های اصلی، شاخه‌های چرخان کوتاه و نیز شاخه‌های سوراخ‌کنندهٔ عمقی کوچک‌تر منشعب می‌شوند که خونرسانی مخچه، بصل‌النخاع، پل مغزی، مغز میانی، زیرتالاموس، تالاموس، هیپوکامپ، و قطعات پس‌سری و گیجگاهی میانی را برعهده دارند. انسداد هر رگ، سندرم متمایز خاص خود را ایجاد می‌کند.

شریان مغزی خلفی در ۷۵٪ موارد، هر دو PCA از محل دوشاخه شدن شریان قاعده‌ای منشعب می‌شوند؛ در ۲۰٪ از موارد، یکی از آنها از شریان کاروتید داخلی همان‌سمت (از طریق شریان رابط خلفی) منشعب می‌شود؛ در ۵٪ موارد، هر دو شریان از شریان‌های کاروتید داخلی همان‌سمت خودشان منشعب می‌شوند (شکل‌های ٨-٤٤٦ و ٩-٤٤٦). در چنین مواردی، قطعهٔ پیش از رابط یا P1 از شریان مغزی خلفی حقیقی، دچار تنگی است.

سندرم‌های PCA معمولاً به‌دنبال تشکیل آتروم یا آمبولی‌هایی که در بالای شریان قاعده‌ای گیر می‌افتند، ایجاد می‌شوند؛ بیماری در گردش خون خلفی ممکن است در اثر شکافت شریان مُهره‌ای یا دیسپلازی رشته‌ای- عضلانی نیز ایجاد گردد.

در انسداد PCA، دو سندرم بالینی به‌طور شایع مشاهده می‌شوند: (۱) *سندرم P1*: نشانه‌های تالاموسی، زیرتالاموسی، و مغز میانی، که به‌دلیل بیماری در بخش پروگزیمال از قطعهٔ P1 شریان PCA یا شاخه‌های سوراخ‌کنندهٔ آن (تالاموسی- زانویی، پرچرون، و شریان‌های کوروئیدال خلفی) ایجاد می‌شوند؛ و (۲) *سندرم P2*: نشانه‌های قشر پس‌سری و گیجگاهی قشری، به‌دلیل انسداد قطعهٔ P2 دیستال به پیوستگاه PCA با شریان رابط خلفی.

سندرم‌های P1 انفارکتوس معمولاً در تالاموس میانی و زیرتالاموس همان‌سمت و مغز میانی و پایک مغزی همان‌سمت رخ می‌دهد (شکل‌های ٩-٤٤٦ و ١٤-٤٤٦). ممکن است فلج عصب سوم همراه با آتاکسی سمت مقابل (سندرم کلاود) یا همراه با همی‌پلژی سمت مقابل (سندرم وبر) رخ دهد. این آتاکسی، بیانگر درگیری هستهٔ قرمز یا مسیر دندانه‌ای- قرمزی- تالاموسی است؛ خاستگاه این همی‌پلژی، پایک مغزی است (شکل ١٤-٤٤٦). اگر هستهٔ زیرتالاموسی درگیر باشد، همی‌بالاسموس سمت مقابل ممکن است رخ دهد. انسداد شریان پرچرون سبب ایجاد پارزی در نگاه به‌سمت بالا و خواب‌آلودگی و اغلب آبولی می‌شود. انفارکتوس وسیع در مغز میانی و زیرتالاموس که به‌همراه انسداد دوطرفهٔ بخش پروگزیمال PCA رخ دهد، به‌صورت کُما، مردمک‌های بدون واکنش، نشانه‌های هرمی دوطرفه، و ریژیدیتهٔ دِسِربره تظاهر می‌کند.

انسداد شاخه‌های سوراخ‌کننده از شریان‌های تالاموسی و تالاموسی- زانویی، سندرم‌های لاکونار تالاموسی- کپسولی و تالاموسی با وسعت کمتر را ایجاد می‌کند. *سندرم تالاموسی دژرین- روسی*، مشتمل است بر اختلال حس در نیمهٔ مقابل بدن و پس از مدتی درد سوزشی یا سایشی و مشقت‌بار در مناطق مبتلا. این درد، پایدار بوده و پاسخ چندانی به داروهای ضددرد نمی‌دهد. داروهای ضدتشنج (کاربامازپین یا گاباپنتین) یا ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای ممکن است در این میان مفید واقع شوند.

سندرم‌های P2 (شکل‌های ٨-٤٤٦ و ٩-٤٤٦) انسداد PCA دیستال سبب انفارکتوس قطعات پس‌سری و گیجگاهی میانی می‌شود. تظاهر معمول، عبارت است از همی‌آنوپی هم‌نام در سمت مقابل که ماکولا را درگیر نمی‌سازد. گهگاه، تنها ربع فوقانی میدان بینایی درگیر می‌شود. اگر مناطق ارتباطی بینایی سالم باقی بمانند و فقط قشر کالکارین درگیر شود، بیمار ممکن است از اختلالات بینایی خود آگاه باشد. درگیری هیپوکامپ و قطعهٔ گیجگاهی میانی می‌تواند سبب ایجاد اختلال حاد در حافظه شود، به‌ویژه اگر در نیمکرهٔ غالب رخ دهد. این اختلال معمولاً برطرف می‌شود زیرا حافظه دارای بازنمایی دوطرفه است. اگر نیمکرهٔ غالب درگیر شود و انفارکتوس حاصله گسترش یابد و اسپلنیوم از جسم پینه‌ای را درگیر سازد، بیمار ممکن است آلکسی بدون آگرافی را بروز دهد. آگنوزی بینایی برای چهره‌ها، اجسام، نمادهای ریاضی، و رنگ‌ها و آنومی همراه با خطاهای پارافازی (آفازی فراموشکاری) نیز ممکن است رخ دهد (حتی اگر جسم پینه‌ای درگیر نشده باشد). انسداد شریان مغزی خلفی می‌تواند سبب ایجاد *هالوسینوز پایکی* شود (توهم بینایی با اجسام و صحنه‌هایی با رنگ‌های روشن).

انفارکتوس دوطرفه در PCAهای دیستال سبب ایجاد

نابینایی قشری (نابینایی همراه با سالم ماندن واکنش مردمک به نور) می‌شود. بیمار اغلب از این نابینایی آگاهی نداشته یا حتی ممکن است آن را انکار کند (*سندرم آنتون*). البته ممکن است جزایر کوچکی از بینایی باقی بمانند، و بیمار ممکن است گزارش دهد که بینایی وی دارای نوسان است، زیرا تصاویر در بخش‌های سالم تشکیل می‌شوند. به‌ندرت، ممکن است فقط دید محیطی از بین برود و دید مرکزی حفظ شود، که سبب ایجاد دید «بشکهٔ باروت» می‌شود. ضایعات دوطرفهٔ منطقهٔ ارتباط بینایی می‌توانند سبب ایجاد *سندرم بالینت* شوند، که در واقع نوعی اختلال در پویش بینایی منظم محیط اطراف قلمداد می‌شود **(فصل ٣٦)**، و معمولاً در اثر انفارکتوس‌های ثانویه به کم‌بودن جریان خون در «نقطهٔ عطف» بین قلمروهای MCA و PCA دیستال ایجاد می‌گردد (مانند آنچه پس از ایست قلبی رخ می‌دهد). بیماران مبتلا ممکن است باقی‌ماندن تصویر دیداری را به‌رغم نگریستن به صحنه‌ای دیگر، تا چند دقیقه تجربه کنند (*پالینوپسی*) و یا آنکه نتوانند کل یک تصویر را بازسازی نمایند (*آسیمولتاناگنوزی*). انسداد بخش فوقانی شریان قاعده‌ای در اثر آمبولی، می‌تواند سبب ایجاد یکی از علایم قلمرو محیطی یا مرکزی یا تمامی این علایم شود. شاه‌علامت مربوطه، عبارت است از شروع نشانه‌های دوطرفه، از جمله افتادگی پلک، عدم تقارن مردمک‌ها یا فقدان واکنش آنها به نور، و خواب‌آلودگی.

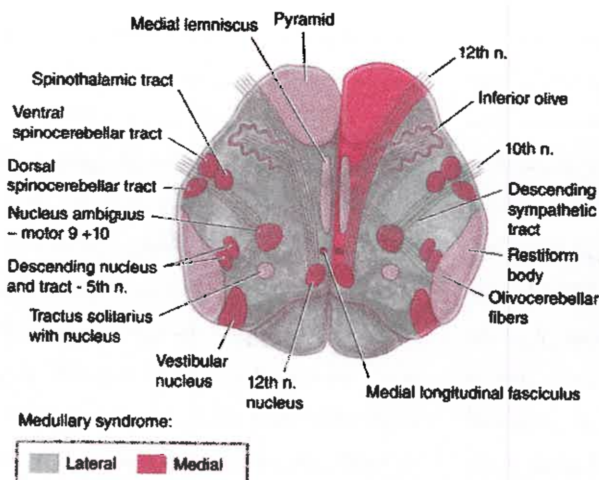
شریان‌های مُهره‌ای و مخچه‌ای تحتانی خلفی شریان مُهره‌ای، که از شریان بی‌نام در سمت راست و شریان زیرترقوه‌ای در سمت چپ منشعب می‌شود، دارای چهار قطعه است. قطعهٔ نخست (V1) از خاستگاه خود تا محل ورود آن به ششمین یا پنجمین سوراخ مهره‌ای عرضی امتداد دارد. قطعهٔ دوم (V2) سوراخ‌های مهره‌ای را از C6 تا C2 طی می‌کند. قطعهٔ سوم (V3) از سوراخ عرضی عبور کرده و دایره‌ای به‌دور قوس اطلس می‌زند تا سخت‌شامه را در محل سوراخ بزرگ، سوراخ کند. قطعهٔ چهارم (V4) به‌سمت بالا سیر می‌کند تا به شریان مُهره‌ای دیگر بپیوندد و شریان قاعده‌ای را تشکیل دهد؛ تنها قطعهٔ چهارم است که شاخه‌هایی از آن منشعب می‌شوند که ساقهٔ مغزی و مخچه را خونرسانی می‌کنند. شریان مخچه‌ای تحتانی خلفی (PICA) در قطعهٔ پروگزیمال، خونرسانی بخش جانبی بصل‌النخاع، و در بخش شاخه‌های دیستال، خونرسانی سطح تحتانی مخچه را برعهده دارد.

ضایعات آتروترومبوتیک اغلب در قطعات V1 و V4 شریان مهره‌ای ایجاد می‌شوند. بیماری در قطعهٔ اول ممکن است در محل منشعب شدن این رگ رخ داده و می‌تواند به ایجاد آمبولی در گردش خون خلفی منجر شود؛ جریان خون جانبی از شریان مهره‌ای سمت مقابل یا شریان‌های پس‌سری، تیروئیدی-گردنی، یا گردنی صعودی معمولاً برای پیشگیری از سکتهٔ مغزی یا TIA با جریان خون اندک کافی است. هنگامی که یک شریان مهره‌ای، دچار آترزی بوده و ضایعهٔ آتروترومبوتیک نیز محل منشعب شدن شریان مهره‌ای دیگر را تهدید می‌کند، آنگاه گردش خون جانبی که می‌تواند جریان پس‌گرا به‌سمت پایین و شریان قاعده‌ای را نیز شامل شود، در اغلب موارد ناکافی است **(شکل‌های ٤-٤٤٦ و ٩-٤٤٦)**. در این صورت، TIAهای با جریان خون اندک ممکن است رخ داده و شامل سنکوپ، سرگیجه، و همی‌پلژی متناوب هستند؛ این حالت، مبنایی را برای ترومبوز نیز ایجاد می‌کند. بیماری در بخش دیستال قطعهٔ چهارم شریان مهره‌ای می‌تواند سبب تشکیل ترومبوز شده و به‌صورت آمبولی یا به‌صورت گسترش و ایجاد ترومبوز در شریان قاعده‌ای تظاهر کند. تنگی در بخش پروگزیمال محل منشعب شدن PICA می‌تواند بخش جانبی بصل‌النخاع و سطح تحتانی- خلفی مخچه را تهدید کند.

اگر شریان زیرترقوه‌ای در بخش پروگزیمال نسبت به محل منشعب شدن شریان مهره‌ای مسدود شود، جهت جریان خون در شریان مهره‌ای همان‌سمت، معکوس خواهد شد. فعالیت در اندام فوقانی همان‌سمت می‌تواند سبب افزایش تقاضا از جریان خون مهره‌ای شده، و سبب ایجاد TIAهای گردش خون خلفی یا «سرقت از شریان زیرترقوه‌ای» شود.

اگرچه بیماری آتروماتو به‌ندرت سبب باریک‌شدن قطعات دوم و سوم شریان مهره‌ای می شود، ولی این ناحیه در معرض شکافت، دیسپلازی رشته‌ای- عضلانی، و به‌ندرت، تهاجم خارهای اُستئوفیتی درون سوراخ‌های مهره‌ای قرار دارد.

ترومبوز یا انسداد قطعهٔ V4 در اثر آمبولی، سبب ایجاد ایسکمی در بخش جانبی بصل‌النخاع خواهد شد. مجموعهٔ سرگیجه، کرخی صورت در همان سمت و اندام‌ها در سمت مقابل، دوبینی، خشونت صدا، دیس‌آرتری، دیسفاژی، و سندرم هورنر در همان سمت، *سندرم بصل‌النخاعی جانبی (یا سندرم والن‌برگ)* نامیده می‌شود **(شکل ١٠-٤٤٦)**. اکثر موارد، از انسداد شریان مهره‌ای همان‌سمت ناشی می‌شوند؛ و در بقیهٔ



شکل ۱۰-۴۴۶ **مقطع محوری در تراز بصل‌النخاع،** که به‌صورت نمادین در سمت چپ نشان داده شده و تصویر MRI آن نیز در سمت راست دیده می‌شود. توجه داشته باشید که در شکل‌های ۱۰-۴۴۶ تا ۱۴-۴۴۶، جهت تمامی تصاویر به‌گونه‌ای است که سطح پشتی در سمت پایین قرار داشته و با جهت‌گیری ساقهٔ مغزی که به‌طور رایج در تمامی بررسی‌های تصویربرداری عصبی نوین دیده می‌شود، مطابقت دارد. نواحی تقریبی درگیر در سندرم‌های سکتهٔ مغزی بصل‌النخاعی میانی و جانبی نشان داده شده‌اند.

نشانه‌ها و علایم: *ساختمان‌های درگیر*

۱. سندرم بصل‌النخاعی میانی (انسداد شریان مهره‌ای یا انسداد شاخه‌ای از شریان مهره‌ای یا بخش پایین شریان قاعده‌ای)

در سمت ضایعه

فلج همراه با آتروفی نیمی از زبان: *عصب دوازدهم همان‌سمت*

در سمت مقابل ضایعه

فلج اندام فوقانی و تحتانی، و سالم ماندن صورت؛ اختلال حس عمقی و لامسه در نیمی از بدن: *لمنیسکوس میانی و مسیر هرمی در سمت مقابل*

۲. سندرم بصل‌النخاعی جانبی (ممکن است به‌دلیل انسداد هر یک از پنج رگ زیر رخ دهد- شریان‌های مهره‌ای، مخچه‌ای تحتانی خلفی، بصل‌النخاعی جانبی تحتانی، میانی، فوقانی)

در سمت ضایعه

درد، کرخی، اختلال حس در نیمی از صورت: *مسیر نزولی و هستهٔ عصب پنجم*

آتاکسی اندام‌ها، سقوط به‌سمت ضایعه: نامشخص- جسم رستیفُرم، نیمکرهٔ مخچه، رشته‌های مخچه‌ای، مسیر نخاعی- مخچه‌ای (؟)

نیستاگموس، دوبینی، اوسیلوپسی، سرگیجه، تهوع، استفراغ: *هستهٔ دهلیزی*

سندرم هورنر (تنگی مردمک، اُفتادگی پلک، کاهش تعریق): *مسیر سمپاتیک نزولی*

دیسفاژی، خشونت صدا، فلج کام، فلج تارهای صوتی، کاهش رفلکس عُق زدن: *رشته‌های منشعب از اعصاب نهم و دهم*

از بین رفتن حس چشایی: *هستهٔ منفرد و مسیر منفرد*

کرخی اندام فوقانی، تنه، یا اندام تحتانی در همان‌سمت: *هسته‌های کونئیت و گراسیل*

ضعف بخش تحتانی صورت: رشته‌های نورون حرکتی فوقانی پس از عبور از زانو و تا رسیدن به هستهٔ صورتی همان‌سمت

در سمت مقابل ضایعه

اختلال در حس درد و حرارت در نیمی از بدن، و گاهی صورت: *مسیر نخاعی- تالاموسی*

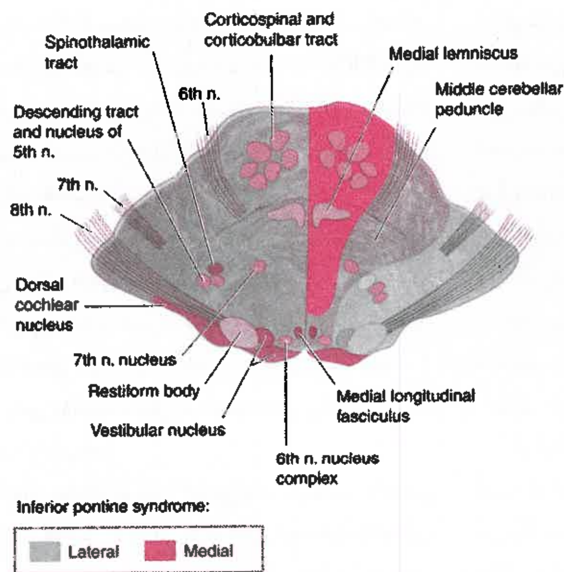
۳. سندرم بصل‌النخاعی یک‌طرفهٔ کامل (انسداد شریان مُهره‌ای): ترکیبی از سندرم‌های میانی و جانبی

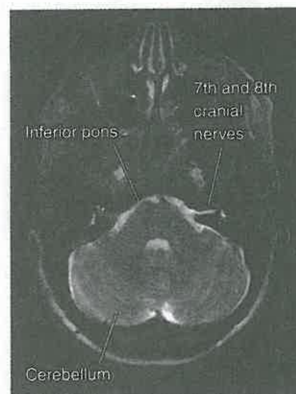
۴. سندرم پل‌مغزی- بصل‌النخاعی جانبی (انسداد شریان مهره‌ای): ترکیبی از سندرم پل‌مغزی تحتانی جانبی و بصل‌النخاعی جانبی

۵. سندرم شریان قاعده‌ای (سندرم شریان مهره‌ای تنها، معادل آن است): ترکیبی از سندرم‌های گوناگون ساقهٔ مغزی به‌علاوهٔ سندرم‌های ناشی از منطقهٔ توزیع شریان مغزی خلفی

نشانه‌های مسیر بلند دوطرفه (حسی و حرکتی؛ اختلالات مخچه‌ای و عصب جمجمه‌ای محیطی): *مسیر بلند در هر دو طرف؛ اعصاب جمجمه‌ای محیطی و مخچه‌ای*

فلج یا ضعف تمامی اندام‌ها، به‌علاوهٔ عضلات بولبار: *مسیرهای قشری- بولبار و قشری- نخاعی در هر دو طرف*





شکل ۱۱-۴۴۶ مقطع محوری در تراز بخش تحتانی پل مغزی، که به‌صورت نمادین در سمت چپ نشان داده شده و تصویر MRI آن نیز در سمت راست دیده می‌شود. نواحی تقریبی درگیر در سندرم‌های سکتهٔ مغزی پل مغزی میانی و تحتانی- جانبی نشان داده شده‌اند.

نشانه‌ها و علایم؛ *ساختمان‌های درگیر*

۱. سندرم پل مغزی میانی (انسداد شاخهٔ پیرامیانی از شریان مهره‌ای)

در سمت ضایعه

فلج نگاه هماهنگ به‌سمت ضایعه (**سالم** ماندن تقارب)؛ *مرکز نگاه هماهنگ به‌سمت جانبی*

نیستاگموس؛ *هستهٔ دهلیزی*

آتاکسی اندام‌ها و راه‌رفتن؛ احتمالاً *پایک مخچه‌ای میانی*

دوبینی در نگاه به سمت جانبی؛ *عصب دورکنندهٔ چشم*

در سمت مقابل ضایعه

فلج صورت، اندام فوقانی، و اندام تحتانی؛ *مسیر قشری- بولبار و قشری- نخاعی در بخش تحتانی پل مغزی*

اختلال حس عمقی و لامسه در نیمی از بدن؛ *لمنیسکوس میانی*

۲. سندرم پل مغزی تحتانی- جانبی (انسداد شریان مخچه‌ای تحتانی قدامی)

در سمت ضایعه

نیستاگموس افقی و عمودی، سرگیجه، تهوع، استفراغ، اُسیلوپسی؛ *هسته یا عصب دهلیزی*

فلج صورت؛ *عصب هفتم*

فلج نگاه هماهنگ به‌سمت ضایعه؛ *مرکز نگاه هماهنگ به سمت جانبی*

کری، وزوز گوش؛ *عصب شنوایی یا هستهٔ حلزونی*

آتاکسی؛ *پایک مخچه‌ای میانی و نیمکرهٔ مخچه*

اختلال حس در صورت؛ *مسیر نزولی و هستهٔ عصب پنجم*

در سمت مقابل ضایعه

اختلال حس درد و حرارت در نیمی از بدن (که می‌تواند صورت را نیز شامل شود)؛ *مسیر نخاعی- تالاموسی*

موارد، انسداد PICA مسئول ایجاد آن است. انسداد شاخه‌های سوراخ‌کنندهٔ بصل‌النخاعی از شریان مهره‌ای یا PICA، سبب ایجاد سندرم‌های ناکامل می‌شود. *همی‌پارزی، از علایم انسداد شریان مهره‌ای نیست؛ معهذا، کوادری‌پارزی می‌تواند در اثر انسداد شریان نخاعی قدامی ایجاد شود.*

به‌ندرت ممکن است *سندرم بصل‌النخاعی میانی* به‌همراه انفارکتوس بخش هرمی و همی‌پارزی اندام فوقانی و تحتانی سمت مقابل رخ داده و صورت سالم بماند. اگر لمنیسکوس میانی و رشته‌های منشعب شدهٔ عصب زیرزبانی درگیر شوند، از بین رفتن حس موقعیت مفصل در سمت مقابل و ضعف زبان در همان سمت رخ می‌دهد.

انفارکتوس مخچه همراه با ادم می‌تواند سبب *ایست تنفسی ناگهانی* در اثر افزایش ICP در حفرهٔ خلفی شود. خواب‌آلودگی، نشانه‌های بابنسکی، دیس‌آرتری، و ضعف دوطرفهٔ صورت ممکن است وجود نداشته و یا فقط به‌مدت زمان کوتاهی قبل از ایست تنفسی وجود داشته باشند. ناپایداری راه‌رفتن، سردرد، گیجی، تهوع، و استفراغ ممکن است تنها نشانه‌ها و علایم زودرس بوده و باید شک به این عارضهٔ قریب‌الوقوع را برانگیزانند، که خود می‌تواند مستلزم برداشتن فشار به‌روش جراحی اعصاب باشد و در اغلب موارد با نتیجهٔ بسیار عالی همراه است. متمایز کردن این علایم از علایم لابیرنتیت ویروسی می‌تواند چالش‌برانگیز باشد، ولی سردرد، سفتی گردن، و دیس‌متری یک‌طرفه، به‌نفع سکتهٔ مغزی هستند.

شریان قاعده‌ای شاخه‌های شریان قاعده‌ای، خونرسانی بخش قاعده‌ای پل مغزی و بخش فوقانی مخچه را برعهده داشته و به سه گروه تقسیم می‌شوند: (۱) پیرامیانی، به‌تعداد ۱۰-۷ شاخه، که گوه‌ای از پل مغزی را در هر دو طرف خط میانی خونرسانی می‌کنند؛ (۲) چرخشی کوتاه، به‌تعداد ۷-۵ شاخه، که خونرسانی دو سوم جانبی پل مغزی و پایک‌های مخچه‌ای میانی و فوقانی را برعهده دارند؛ و (۳) چرخشی بلند در دو طرف (شریان‌های مخچه‌ای فوقانی و مخچه‌ای تحتانی قدامی)، که دورتادور پل مغزی را طی می‌کنند تا نیمکره‌های مغزی را خونرسانی کنند.

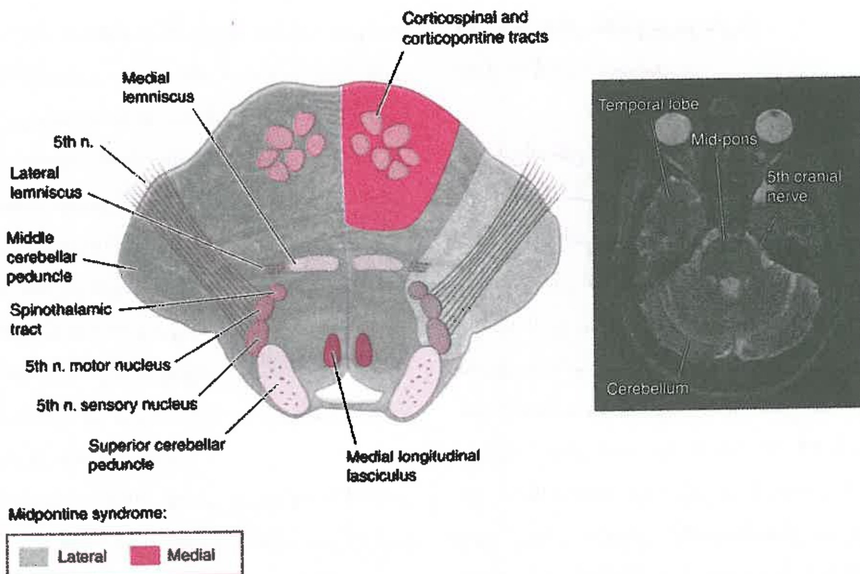
ضایعات آتروماتو ممکن است در هر نقطه‌ای در امتداد تنهٔ قاعده‌ای رخ دهند، ولی در قطعات مهره‌ای دیستال و قاعده‌ای پروگزیمال شایع‌تر هستند. این ضایعات به‌طور معمول، بخش پروگزیمال شریان قاعده‌ای و یک یا هر دو شریان مهره‌ای را مسدود می‌کنند. تابلوی بالینی مربوطه، به دسترسی به جریان خون جانبی پس‌گرا از شریان‌های رابط خلفی بستگی دارد. به‌ندرت، شکافت شریان مهره‌ای می‌تواند شریان قاعده‌ای را نیز درگیر سازد، و بسته به محل مجرای حقیقی و کاذب، می‌تواند سکته‌های ناشی از شریان‌های متعدد سوراخ‌کننده را ایجاد کند.

اگرچه آتروترومبوز گهگاه بخش دیستال شریان قاعده‌ای را مسدود می‌سازد، ولی آمبولی‌های ناشی از قلب یا قطعات قاعده‌ای یا مهره‌ای پروگزیمال از شایع‌ترین علل سندرم‌های «بالای شریان قاعده‌ای» به‌شمار می‌روند.

از آنجایی‌که ساقهٔ مغزی حاوی ساختمان‌های پرشماری است که در مجاورت نزدیک یکدیگر قرار دارند، ایسکمی می‌تواند به انواع گوناگونی از سندرم‌های بالینی منجر شود، که بیانگر درگیری مسیرهای قشری- نخاعی و قشری- بولبار، مسیرهای حسی صعودی، و هسته‌های اعصاب جمجمه‌ای هستند **(شکل‌های ۱۱-۴۴۶، ۱۲-۴۴۶، ۱۳-۴۴۶، و ۱۴-۴۴۶)**.

علایم انفارکتوس یا ایسکمی گذرا در قلمرو شریان قاعده‌ای در اغلب موارد نشان نمی‌دهد که آیا خود شریان قاعده‌ای مبتلا است یا یکی از شاخه‌های آن، ولی تمایز دادن این دو از یکدیگر، از نظر راهکارهای درمانی بسیار مهم است. *معهذا، تشخیص تابلوی انسداد کامل قاعده‌ای، آسان است، زیرا مجموعه‌ای است از نشانه‌های مسیر بلند دوطرفه (حسی و حرکتی) و نشانه‌های اختلال عملکرد مخچه و اعصاب جمجمه‌ای.* حالت «قفل‌شده»‌ای از حفظ هشیاری و کوادری‌پلژی و نشانه‌های اعصاب جمجمه‌ای، بیانگر انفارکتوس کامل پل مغزی و بخش تحتانی مغز میانی است. هدف درمانی، عبارت است از شناسایی انسداد *قریب‌الوقوع* شریان قاعده‌ای پیش از ایجاد انفارکتوس مصیبت‌بار. وجود مجموعه‌ای از TIAها و یک سکتهٔ نوسان‌دار با پیشرفت آهسته، بسیار مهم است، زیرا وقوع انسداد آتروترومبوتیک شریان مهره‌ای دیستال یا قاعده‌ای پروگزیمال را هشدار می‌دهند.

TIA در منطقهٔ توزیع شریان قاعده‌ای پروگزیمال، می‌تواند سبب ایجاد سرگیجه شود که بیماران در اغلب موارد آن را به‌صورت «شنا کردن»، «غوطه‌وری»، «حرکت»، «بی‌ثباتی»، یا «سبکی سر» توصیف می‌کنند. علایم دیگری که وجود ترومبوز در شریان قاعده‌ای را هشدار می‌دهند عبارت‌اند از



شکل ۱۲-۴۴۶ مقطع محوری در تراز وسط پل مغزی، که به‌صورت نمادین در سمت چپ نشان داده شده و تصویر MRI آن نیز در سمت راست دیده می‌شود. نواحی تقریبی درگیر در سندرم‌های سکتهٔ مغزی وسط پل مغزی میانی و جانبی نشان داده شده‌اند.

نشانه‌ها و علایم: *ساختمان‌های درگیر*

۱. سندرم وسط پل مغزی میانی (انسداد شاخهٔ پیرامیانی از وسط شریان مهره‌ای)

در سمت ضایعه

آتاکسی اندام‌ها و راه‌رفتن (که در درگیری دوطرفه بارزتر است): *هسته‌های پل مغزی*

در سمت مقابل ضایعه

فلج صورت، اندام فوقانی، و اندام تحتانی: *مسیر قشری- بولبار و قشری- نخاعی*

اختلال متغیر در حس عمقی و لامسه در هنگامی که ضایعه به‌سمت خلف گسترش می‌یابد: *لمنیسکوس میانی*

۲. سندرم وسط پل مغزی جانبی (شریان چرخشی کوتاه)

در سمت ضایعه

آتاکسی اندام‌ها: *پایک مخچه‌ای میانی*

فلج عضلات جویدن: *رشته‌های حرکتی یا هستهٔ عصب پنجم*

اختلال حس در سمت جانبی صورت: *رشته‌های حسی یا هستهٔ عصب پنجم*

در سمت مقابل ضایعه

اختلال حس درد و حرارت در اندام‌ها و تنه: *مسیر نخاعی- تالاموسی*

دوبینی، دیس‌آرتری، کرخی صورت یا دور دهان، و علایم حسی یک‌طرفه. به‌طور کلی، علایم TIAهای ناشی از شاخهٔ شریان قاعده‌ای یک سمت از ساقهٔ مغزی را درگیر ساخته، درحالی‌که علایم TIAهای ناشی از شریان قاعده‌ای، معمولاً هر دو سمت را درگیر می‌سازند، هرچند پژوهشگران بر همی‌پارزی «هشدار دهنده» به‌عنوان علامت اولیهٔ انسداد شریان قاعده‌ای تأکید می‌ورزند. در اکثر موارد، TIAها، خواه ناشی از انسداد قریب‌الوقوع شریان قاعده‌ای و خواه ناشی از انسداد یکی از شاخه‌های آن، کوتاه‌مدت (۳۰-۵ دقیقه) بوده و تکرار شونده هستند، به‌طوری‌که چندین مرتبه در طول روز رخ می‌دهند. این الگو، بیانگر کاهش متناوب جریان خون است. بسیاری از متخصصان نورولوژی، بیمار مبتلا را تحت درمان با هپارین قرار می‌دهند تا از انتشار لخته پیشگیری کنند.

انسداد آتروترومبوتیک شریان قاعده‌ای همراه با انفارکتوس،

معمولاً سبب ایجاد نشانه‌های ساقهٔ مغزی *دوطرفه* می‌شود. پارزی نگاه یا اُفتالموپلژی بین‌هسته‌ای همراه با همی‌پارزی همان‌سمت، می‌تواند تنها تظاهر ایسکمی دوطرفهٔ ساقهٔ مغزی باشد. در اغلب موارد، نشانه‌های مبهمی از بیماری دوطرفهٔ پل مغزی وجود دارند. ترومبوز کامل شریان قاعده‌ای، با میزان مرگ و میر بالایی همراه است.

انسداد شاخه‌ای از شریان قاعده‌ای معمولاً سبب ایجاد نشانه‌ها و علایم *یک‌طرفه‌ای* می‌شود که اعصاب حرکتی، حسی، و جمجمه‌ای را درگیر می‌سازند. تا هنگامی که علایم به‌صورت یک‌طرفه باقی بمانند، نباید چندان نگران انسداد قریب‌الوقوع شریان قاعده‌ای باشیم.

انسداد شریان مخچه‌ای فوقانی سبب ایجاد آتاکسی مخچه‌ای شدید در همان سمت، تهوع و استفراغ، دیس‌آرتری، و ازبین‌رفتن حس درد و حرارت در اندام‌های سمت مقابل، بدن، و صورت می‌شود (مسیر نخاعی- تالاموسی و سه‌قلویی- تالاموسی). کری ناکامل، لرزش آتاکسیک اندام فوقانی همان سمت، سندرم هورنر، و میوکلونوس کام به‌ندرت ممکن است رخ دهند. سندرم‌های ناکامل به‌طور شایع رخ می‌دهند (شکل ۱۳-۴۴۶). در سکته‌های مغزی وسیع، تورم و اثر توده‌ای می‌تواند سبب فشرده شدن مغز میانی یا ایجاد هیدروسفالی شود؛ این علایم ممکن است به‌سرعت ایجاد شوند. در چنین مواردی، مداخلهٔ جراحی اعصاب می‌تواند جان بیمار را نجات دهد.

انسداد شریان مخچه‌ای تحتانی قدامی سبب ایجاد درجات متغیری از انفارکتوس می‌شود، زیرا اندازهٔ این شریان و قلمرویی که خونرسانی می‌کند، رابطه‌ای عکس با اندازهٔ شریان PICA و قلمرو خونرسانی آن دارد. علایم اصلی در اینجا عبارت‌اند از: (۱) کری در همان‌سمت، ضعف صورت، سرگیجه، تهوع و استفراغ، نیستاگموس، وزوز گوش، آتاکسی مخچه‌ای، سندرم هورنر، و پارزی نگاه هماهنگ به‌سمت جانبی؛ و (۲) از بین رفتن حس درد و حرارت در سمت مقابل. انسداد در نزدیکی محل منشعب شدن این شریان می‌تواند سبب ایجاد نشانه‌های مسیر قشری- نخاعی شود (شکل ۱۱-۴۴۶).

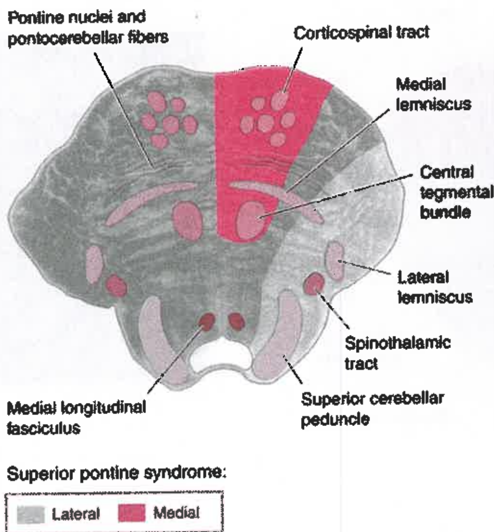
انسداد یکی از شاخه‌های چرخشی کوتاه شریان قاعده‌ای، دوسوم جانبی پل مغزی و پایک مخچه‌ای میانی یا فوقانی را درگیر می‌سازد، درحالی‌که انسداد یکی از شاخه‌های پیرامیانی، منطقه‌ای گوه‌ای- شکل در یکی از دو سمت پل مغزی میانی را درگیر می‌کند (شکل‌های ۱۱-۴۴۶ تا ۱۳-۴۴۶).

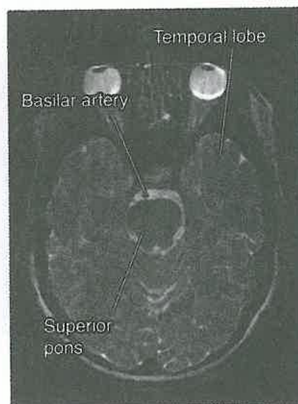
بررسی‌های تصویربرداری

فصل ۴۴۰e را نیز ببینید.

سی‌تی‌اسکن تصاویر رادیوگرافیک سی‌تی، می‌توانند خونریزی را به‌عنوان علت سکتهٔ مغزی شناسایی کرده و یا رد کنند، و می‌توانند خونریزی‌های خارج پارانشیمی، نئوپلاسم‌ها، آبسه‌ها، و سایر اختلالاتی که به‌صورت سکتهٔ مغزی تظاهر می‌کنند را نیز شناسایی کنند. تصاویر سی‌تی‌اسکن مغز که در نخستین ساعات پس از انفارکتوس تهیه می‌شوند، معمولاً هیچ‌گونه حالت غیر طبیعی را نشان نمی‌دهند، و انفارکتوس مربوطه را ممکن است نتوان تا مدت ۴۸-۲۴ ساعت به‌نحوی قابل اعتماد مشاهده کرد. سی‌تی‌اسکن ممکن است به‌دلیل وجود آرتیفکت استخوان، نتواند سکته‌های مغزی ایسکمیک کوچک را در حفرهٔ خلفی نشان دهد؛ ضمن آنکه انفارکتوس‌های کوچک واقع بر روی سطح قشری مغز نیز ممکن است از نظر پنهان بمانند.

سی‌تی‌اسکن با تزریق مادهٔ حاجب به‌دلیل نشان دادن جذب مادهٔ حاجب توسط انفارکتوس‌های تحت‌حاد، سبب افزایش اختصاصیت شده و مشاهدهٔ ساختمان‌های وریدی را امکان‌پذیر می‌سازد. سی‌تی‌آنژیوگرافی (CTA) با استفاده از اسکنرهای چند- شناساگر را می‌توان با تجویز مادهٔ حاجب وریدی حاوی یُد انجام داد، که در این صورت، می‌توان شریان‌های گردنی و درون‌جمجمه‌ای، وریدهای درون‌جمجمه‌ای، قوس آئورت، و حتی شریان‌های کرونر را در یک جلسهٔ تصویربرداری مشاهده کرد. با این روش، بیماری کاروتید و انسدادهای عروقی درون‌جمجمه‌ای را به‌سهولت می‌توان شناسایی کرد (شکل ۳-۴۴۶). پس از تزریق مادهٔ حاجب به‌صورت یک‌جا و وریدی، می‌توان اختلالات خونرسانی مغزی ناشی از انسداد عروقی را نشان داد (شکل ۱۵-۴۴۶) و از آن برای پیش‌بینی ناحیهٔ مغزی دچار انفارکتوس و ناحیه‌ای از مغز که در معرض خطر انفارکتوس بعدی قرار دارد (یعنی همان پنومبرای ایسکمیک؛ به گفتار «پاتوفیزیولوژی سکتهٔ مغزی ایسکمیک» که پیش از این آمده است، رجوع کنید) استفاده کرد. تصویربرداری با سی‌تی، برای تشخیص SAH نیز حساس است (هرچند به‌تنهایی نمی‌تواند آن را رد کند)، و CTA می‌تواند آنوریسم‌های درون‌جمجمه‌ای را به سهولت شناسایی کند (فصل ۳۳۰). سی‌تی‌اسکن بدون تزریق مادهٔ حاجب از سر، به‌دلیل سرعت بالا





شکل ۱۳-۴۴۶ **مقطع محوری در تراز بخش فوقانی پل مغزی،** که به‌صورت نمادین در سمت چپ نشان داده شده و تصویر MRI آن نیز در سمت راست دیده می‌شود. نواحی تقریبی درگیر در سندرم‌های سکتهٔ مغزی پل مغزی میانی و فوقانی-جانبی نشان داده شده‌اند.

نشانه‌ها و علایم: *ساختمان‌های درگیر*

۱. سندرم پل مغزی فوقانی میانی (انسداد شاخه‌های پیرامیانی از شریان قاعده‌ای فوقانی)

در سمت ضایعه

آتاکسی مخچه‌ای (محتمل): *پایک مخچه‌ای فوقانی و/ یا میانی*

اُفتالموپلژی بین‌هسته‌ای: *دستهٔ طولی میانی*

سندرم میوکلونیک، کام، حلق، تارهای صوتی، دستگاه تنفسی، صورت، دستگاه حرکتی چشم، غیره: *محل آن قطعی نیست- دستهٔ تگمنتال مرکزی، برآمدگی دندانه‌ای، هستهٔ زیتونی تحتانی*

در سمت مقابل ضایعه

فلج صورت، اندام فوقانی، و اندام تحتانی: *مسیر قشری- بولبار و قشری- نخاعی*

به‌ندرت، لمس، ارتعاش، و تشخیص موقعیت مبتلا می‌شوند: *لمنیسکوس میانی*

۲. سندرم پل مغزی فوقانی- جانبی (سندرم شریان مخچه‌ای فوقانی)

در سمت ضایعه

آتاکسی اندام‌ها و راه‌رفتن، افتادن به‌سمت ضایعه: پایک‌های مخچه‌ای میانی و فوقانی، سطح فوقانی مخچه، هستهٔ دندانه‌ای

گیجی، تهوع، استفراغ؛ نیستاگموس افقی: *هستهٔ دهلیزی*

فلج نگاه هماهنگ به‌سمت ضایعه: *نگاه به‌سمت مقابل در پل مغزی*

انحراف کج: *نامشخص*

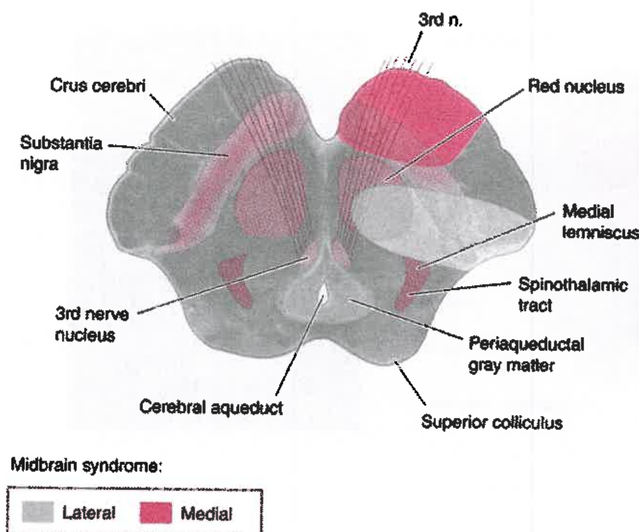
تنگی مردمک، اُفتادگی پلک، کاهش تعریق در صورت (سندرم هورنر): *رشته‌های سمپاتیک نزولی*

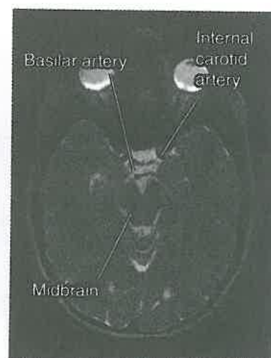
لرزش: محل آن نامشخص است- *هستهٔ دندانه‌ای، پایک مخچه‌ای فوقانی*

در سمت مقابل ضایعه

اختلال حس درد و حرارت در صورت، اندام‌ها، و تنه: *مسیر نخاعی- تالاموسی*

اختلال حس موقعیت، ارتعاش، و لمس، که در اندام تحتانی بیشتر از اندام فوقانی است (معمولاً اختلال در حس لمس و درد با یکدیگر هماهنگ نیستند): *لمنیسکوس میانی (بخش جانبی)*





شکل ۱۴-۴۴۶ مقطع محوری در تراز مغز میانی، که به‌صورت نمادین در سمت چپ نشان داده شده و تصویر MRI آن نیز در سمت راست دیده می‌شود. نواحی تقریبی درگیر در سندرم‌های سکتهٔ مغزی بخش میانی و جانبی مغز میانی نشان داده شده‌اند.

نشانه‌ها و علایم؛ *ساختمان‌های درگیر*

۱. سندرم بخش میانی مغز میانی (شاخه‌های پیرامیانی از شریان‌های قاعده‌ای فوقانی و مغزی خلفی پروگزیمال)

در سمت ضایعه

انحراف چشم به‌سمت «پایین و بیرون»، ثانویه به عدم وجود مقابله‌ای در برابر عمل اعصاب جمجمه‌ای چهارم و ششم، به‌همراه اتساع مردمک و عدم پاسخ‌دهی آن: *رشته‌های عصب سوم*

در سمت مقابل ضایعه

فلج صورت، اندام فوقانی، و اندام تحتانی: مسیر قشری- بولباز و قشری- نخاعی که در پایه‌های مغزی نزول می‌کنند

۲. سندرم بخش جانبی مغز میانی (سندرم شریان‌های سوراخ‌کنندهٔ کوچک منشعب شده از شریان مغزی خلفی)

در سمت ضایعه

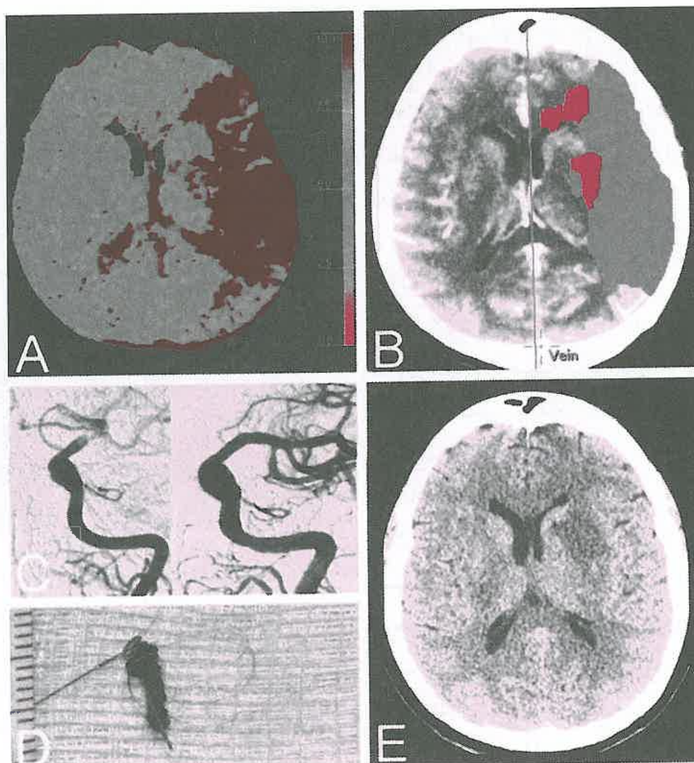
انحراف چشم به‌سمت «پایین و بیرون»، ثانویه به عدم وجود مقابله‌ای در برابر عمل اعصاب جمجمه‌ای چهارم و ششم، به‌همراه اتساع مردمک و عدم پاسخ‌دهی آن: *رشته‌های عصب سوم و/ یا هستهٔ عصب سوم*

در سمت مقابل ضایعه

آتاکسی در نیمی از بدن، هیپرکینزی‌ها، لرزش: *هستهٔ قرمز، مسیر دندانه‌ای- قرمزی- تالاموسی*

و قابلیت دسترسی گسترده به آن، روش تصویربرداری انتخابی در بیماران دچار سکتهٔ مغزی حاد به‌شمار می‌رود (شکل ۱-٤٤٦)، و CTA و تصویربرداری خونرسانی با سی‌تی نیز می‌توانند روش‌های کمکی مفید و راحتی در این زمینه قلمداد شوند.

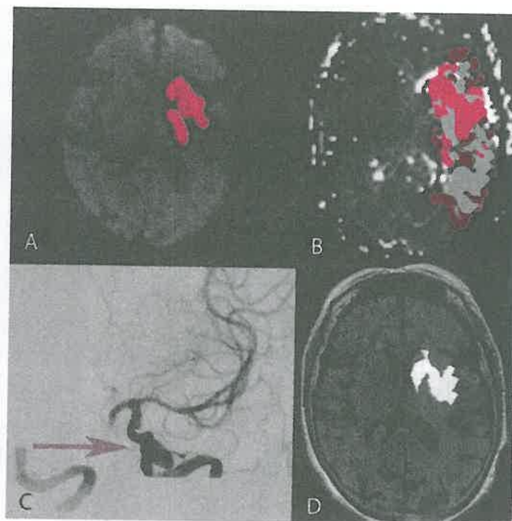
MRI تصویربرداری به‌روش MRI می‌تواند به‌نحوی قابل‌اعتماد، وسعت و محل انفارکتوس در تمامی مناطق مغزی و از جمله حفرهٔ خلفی و سطح قشری مغز را به‌تصویر بکشاند؛ ضمن آنکه خونریزی درون‌جمجمه‌ای و سایر اختلالات را شناسایی کرده، و در صورت استفاده از توالی‌های ویژه، می‌تواند به‌اندازهٔ سی‌تی‌اسکن در تشخیص خونریزی درون‌مغزی حاد حساس باشد. دستگاه‌های MRI دارای آهن‌رباهایی با میدان مغناطیسی قوی‌تر می‌توانند تصاویری دقیق‌تر و قابل‌اعتمادتر را ارائه دهند. تصویربرداری به‌روش انتشار و تصویربرداری به‌روش بازیابی معکوس با جریان مایع (FLAIR) (فصل ٤٤٠e) از حساسیت بالاتری در مقایسه با سی‌تی‌اسکن روش‌های استاندارد MRI یا سی‌تی‌اسکن (شکل ١٦-٤٤٦) برای



شکل ۱۵-۴۴۶ سکتهٔ مغزی حاد ناشی از شریان مغزی میانی سمت چپ همراه با همی‌پلژی سمت راست، ولی سالم ماندن زبان گفتاری. ***A*** سی‌تی‌خونرسانی با نقشهٔ میانگین زمان گذار که خونرسانی تأخیری در منطقهٔ توزیع MCA سمت چپ را نشان می‌دهد (*آبی‌رنگ*). ***B*** منطقهٔ پیش‌بینی شدهٔ انفارکتوس (*قرمز رنگ*) و پنومبرا (*سبز رنگ*) با استناد بر داده‌های سی‌تی‌خونرسانی. ***C*** آنژیوگرام متداول که انسداد محل دو شاخه شدن MCA- کاروتید داخلی سمت چپ (*تصویر سمت چپ*) و بازسازی عروق به‌دنبال ترومبکتومی موفق پس از گذشت ۸ ساعت از شروع علایم سکتهٔ مغزی (*تصویر سمت راست*) را نشان می‌دهد. ***D*** لخته با استفاده از نوعی ابزار ترومبکتومی (به‌نام L5 ساخت شرکت کانسنتریک مدیکال) خارج شده است. ***E*** تصویر سی‌تی‌اسکن مغز پس از گذشت ۲ روز؛ به انفارکتوس رخ داده در منطقهٔ پیش‌بینی‌شده در تصویر ***B*** ولی سالم ماندن منطقهٔ پنومبرا به‌دلیل بازسازی عروقی موفق توجه کنید.

تشخیص زودرس انفارکتوس مغزی برخوردار هستند. در صورت تزریق مادهٔ حاجب گادولینیوم به‌صورت وریدی، می‌توان بررسی خونرسانی به‌روش MR را انجام داد. مناطقی از مغز که دچار خونرسانی ضعیف بوده ولی هیچ‌گونه اختلالی در انتشار نشان نمی‌دهند، معادل پنومبرای ایسکمیک در سی‌تی‌اسکن هستند. MR آنژیوگرافی برای تشخیص تنگی شریان‌های کاروتید داخلی خارج جمجمه‌ای و تنگی عروق بزرگ درون‌جمجمه‌ای، بسیار حساس است. با افزایش درجهٔ تنگی، MR آنژیوگرافی شدت تنگی را در مقایسه با آنژیوگرافی متداول با اشعهٔ ایکس، بیش از حد واقعی نشان می‌دهد. MRI با اشباع مایع، نوعی توالی تصویربرداری است که برای مشاهدهٔ شکافت شریانی درون‌جمجمه‌ای یا برون‌جمجمه‌ای به‌کار می‌رود. این شیوهٔ حساس، خون لخته شده درون دیوارهٔ رگ دچار شکافت را به‌تصویر می‌کشد. تصویربرداری حساس به آهن (ISI) برای تشخیص خونریزی‌های میکروسکوپی مغزی که ممکن است در آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی و سایر اختلالات خونریزی‌دهنده وجود داشته باشند، مفید است.

MRI در مقایسه با سی‌تی‌اسکن مستلزم صرف هزینه و زمان بیشتری بوده و کمتر از سی‌تی‌اسکن در دسترس است. هراس از مکان‌های بسته و تدارکات لازم برای تصویربرداری از



شکل ۱۶-۴۴۶ تصویر MRI از سکتهٔ مغزی حاد. ***A*** تصویر MRI به‌روش انتشار (DWI) از یک خانم ۸۲ ساله، که ۲/۵ ساعت پس از شروع آفازی و ضعف سمت راست بدن گرفته شده، نشان‌دهندهٔ انتشار محدود در داخل کپسول داخلی و عقده‌های قاعده‌ای سمت چپ است (*نواحی رنگی*). ***B*** اختلال خونرسانی در داخل نیمکرهٔ سمت چپ (*سیگنال رنگی*) که پس از تزریق مادهٔ حاجب گادولینیوم وریدی به‌صورت یک‌جا به‌تصویر کشیده شده است. تفاوت میان منطقهٔ خونرسانی ضعیف نشان‌داده شده در ***B*** و اختلال انتشار نشان داده شده در ***A*** *ناهماهنگی انتشار- خونرسانی* نامیده شده و برآوردی از پنومبرای ایسکمیک را ارائه می‌دهد. ***C*** آنژیوگرام مغزی به‌عمل آمده از شریان کاروتید داخلی سمت چپ در همین بیمار، پیش از آمبولکتومی درون‌عروقی موفق (سمت چپ) و پس از آن (*سمت راست*). انسداد، در داخل پایانهٔ کاروتید است. ***D*** تصویر بازیابی معکوس با جریان مایع گرفته شده ۳ روز بعد، که ناحیه‌ای از انفارکتوس (*به‌رنگ سفید*) را نشان می‌دهد که با تصویر DWI اولیهٔ نشان داده شده در قسمت ***A*** مطابقت دارد، ولی با کل منطقهٔ در معرض خطر نشان داده شده در قسمت ***B*** مطابقت نداشته، و بیانگر آن است که آمبولکتومی موفق، منطقهٔ بزرگی از بافت مغزی را از انفارکتوس نجات داده است.

بیماران بسیار بدحال در شرایط حاد نیز کاربُرد آن را محدود می‌سازند. به‌دلیل همین محدودیت‌ها، در اکثر پروتکل‌های سکتهٔ مغزی حاد، استفاده از سی‌تی‌اسکن توصیه شده است. مع‌هذا، MRI در خارج از دورهٔ حاد، مفید خواهد بود زیرا هم وسعت آسیب بافتی را مشخص می‌سازد و هم مناطق جدید را از مناطق قدیمی دچار انفارکتوس مغزی متمایز می‌کند. MRI ممکن است کاربُرد ویژه‌ای در بیماران مبتلا به TIA داشته باشد، زیرا به‌احتمال بیشتری می‌تواند انفارکتوس جدید را نیز شناسایی کند؛ انفارکتوس جدید خود از عوامل پیش‌بینی‌کنندهٔ قدرتمند سکتهٔ مغزی بعدی است.

آنژیوگرافی مغزی آنژیوگرافی مغزی متداول با استفاده از اشعهٔ ایکس، استاندارد طلایی برای شناسایی و تعیین کمیت تنگی‌های آترواسکلروتیک شریان‌های مغزی و نیز برای شناسایی و تعیین مشخصات سایر پاتولوژی‌ها، از جمله آنوریسم، اسپاسم عروق، ترومبوز درون‌مجرا، دیسپلازی رشته‌ای- عضلانی، فیستول شریانی- وریدی، واسکولیت، و مجاری جانبی جریان خون به‌شمار می‌رود. آنژیوگرافی متداول با خطر آسیب شریانی، خونریزی از کشالهٔ ران، سکتهٔ مغزی ناشی از آمبولی، و نارسایی کلیوی ناشی از نفروپاتی مادهٔ حاجب همراه است، و لذا باید تنها برای مواردی نگه‌داشته شود که روش‌های کمتر تهاجمی، برای رسیدن به نتیجه کافی نباشند. همان‌طور که پیشتر در همین فصل شرح داده شد، درمان سکتهٔ مغزی درون‌عروقی در سه کارآزمایی تصادفی، اثربخش نبوده است، و این موضوع همچنان در دست بررسی است.

تکنیک‌های اولتراسوند تنگی محل منشعب شدن شریان کاروتید داخلی را می‌توان به‌نحوی قابل اعتماد، با اولتراسونوگرافی که تصویر اولتراسوند به‌روش B را با ارزیابی سرعت جریان خون با استفاده از اولتراسوند دوپلر ترکیب می‌کند (اولتراسوند «دوپلکس») شناسایی نمود و میزان کمی آن را نیز تعیین کرد. ارزیابی جریان خون MCA، ACA، و PCA به‌روش دوپلر تراجمجمه‌ای (TCD) و ارزیابی جریان خون مهره‌ای- قاعده‌ای نیز مفید است. این تکنیک اخیر می‌تواند ضایعات تنگی را در شریان‌های درون‌جمجمه‌ای بزرگ شناسایی کند، زیرا چنین ضایعاتی سبب افزایش سرعت جریان سیستولیک می‌شوند. TCD می‌تواند به ترومبولیز کمک کرده و بازسازی مجرای شریان بزرگ پس از تجویز rtPA، بهبود بخشد؛ فایدهٔ بالینی بالقوهٔ این درمان، هم‌اکنون موضوع مطالعات کنونی است. TCD می‌تواند میکروآمبولی‌ها را از پلاک‌های کاروتیدی که از سایر جهات بدون علامت هستند نیز تشخیص دهد. در بسیاری از موارد، MR آنژیوگرافی ترکیب

شده با بررسی‌های اولتراسوند کاروتید و تراجمجمه‌ای، نیاز به انجام آنژیوگرافی متداول با اشعهٔ ایکس در بررسی تنگی عروقی را برطرف می‌سازد. از سوی دیگر، سی‌تی‌آنژیوگرافی از کل سر و گردن را می‌توان در حین تصویربرداری اولیهٔ سکتهٔ مغزی حاد انجام داد. از آنجایی‌که این روش، کل سیستم شریانی مرتبط با سکتهٔ مغزی (به‌استثنای قلب) را به‌تصویر می‌کشد، بخش عمده‌ای از بررسی پزشکان جهت سکتهٔ مغزی را می‌توان با این بررسی تصویربرداری منفرد تکمیل کرد.

تکنیک‌های خونرسانی هم تکنیک‌های گزنون (عمدتاً گزنون- سی‌تی) و هم توموگرافی با گسیل پوزیترون (PET) می‌توانند جریان خون مغزی را به‌طور کمی تعیین کنند. این ابزارها معمولاً در عرصهٔ پژوهش مورد استفاده قرار می‌گیرند (فصل ۴۴۰e)، ولی می‌توانند برای تعیین شدت و اهمیت تنگی شریانی و برنامه‌ریزی جراحی بازسازی عروق نیز مفید باشند. تکنیک‌های MR خونرسانی و توموگرافی کامپیوتری با گسیل فوتون منفرد (SPECT)، جریان خون مغزی نسبی را گزارش می‌دهند. همان‌طور که پیش از این ذکر شد، تصویربرداری با استفاده از سی‌تی به‌عنوان روش تصویربرداری اولیه جهت سکتهٔ مغزی حاد به‌کار می‌رود، و در برخی مراکز، هر دو روش سی‌تی‌آنژیوگرافی و تصویربرداری از خونرسانی عروق به‌روش سی‌تی با سی‌تی‌اسکن بدون مادهٔ حاجب ترکیب می‌شوند. تصویربرداری از خونرسانی عروق به‌روش سی‌تی، سبب افزایش حساسیت تشخیص ایسکمی شده و می‌تواند پنومبرای ایسکمیک را اندازه‌گیری کند (شکل ۱۵-۴۴۶). از سوی دیگر، MR خونرسانی را می‌توان با تصویربرداری به‌روش انتشار MR ترکیب کرد تا پنومبرای ایسکمیک را به‌صورت ناهماهنگی بین این دو توالی تصویربرداری شناسایی نمود (شکل ۱۶-۴۴۶).

خونریزی درون‌جمجمه‌ای

خونریزی‌ها بسته به محل و پاتولوژی عروقی زمینه‌ای آنها طبقه‌بندی می‌شوند. خونریزی به‌داخل فضاهای ساب‌دورال (تحت‌سخت‌شامه‌ای) و اپیدورال (فوق‌سخت‌شامه‌ای) عمدتاً در اثر تروما رخ می‌دهد. SAH در اثر تروما یا پارگی آنوریسم درون‌جمجمه‌ای یا ناهنجاری شریانی- وریدی (AVM) رخ می‌دهد. ما در این بحث، خونریزی درون‌مغزی و درون‌بطنی را بررسی خواهیم کرد.

تشخیص

خونریزی درون‌جمجمه‌ای در اغلب موارد به‌هنگام تصویربرداری از مغز به‌روش سی‌تی بدون تزریق مادهٔ حاجب و در حین ارزیابی حاد سکتهٔ مغزی کشف می‌شود. از آنجایی‌که سی‌تی به‌مراتب در دسترس‌تر است و انجام آن به تدارکات کمتری نیاز دارد، تصویربرداری به‌روش سی‌تی، روش ارجح برای ارزیابی سکتهٔ مغزی حاد به‌شمار می‌رود (شکل ۱-۴۴۶). محل خونریزی نیز تشخیص افتراقی را به چند مقولهٔ انگشت‌شمار محدود می‌سازد. در جدول ۶-۴۴۶، فهرستی از علل خونریزی‌ها و نقاط آناتومیک آنها ارائه شده است.

درمان اورژانس

توجه دقیقی باید به ادارهٔ راه هوایی معطوف شود، زیرا کاهش سطح هشیاری شایع بوده و اغلب پیشرونده است. تا هنگام بررسی نتایج سی‌تی‌اسکن و مشخص شدن خونریزی درون‌مغزی (ICH)، فشار خون اولیه باید در همان حد حفظ شود. به‌لحاظ نظری، فشار خون بالاتر می‌تواند سبب گسترش هماتوم شود، ولی هنوز مشخص نیست که آیا کاهش فشار خون سبب کاهش میزان رشد هماتوم می‌شود یا خیر. نتایج کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند که فشار خون سیستولیک (SBP) را می‌توان در آن دسته از بیماران دچار ICH خودبخود که SBP اولیهٔ آنان ۲۲۰-۱۵۰ میلی‌متر جیوه بوده است، بدون هیچ‌گونه خطری، به‌طور حاد و به‌سرعت تا کمتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه کاهش داد. کارآزمایی INTERACT2، تنها کارآزمایی بالینی بزرگ مرحلهٔ ۳ است که به بررسی تأثیر کاهش حاد فشار خون بر روی نتیجهٔ عملکردی ICH پرداخته است. در کارآزمایی INTERACT2، بیماران دچار ICH خودبخود که ظرف مدت ۶ ساعت از آغاز آن مراجعه کرده بودند و SBP پایهٔ آنان بین ۱۵۰ تا ۲۲۰ میلی‌متر جیوه بوده است، به‌طور تصادفی در دو گروه متفاوت از نظر SBP هدف قرار داده شدند (کمتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و کمتر از ۱۸۰ میلی‌متر جیوه). در بیمارانی که SBP هدف آنها کمتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه بود، فرجام مرگ یا ناتوانی عمده ظرف مدت ۹۰ روز، ۵۲ درصد بوده، درحالی‌که این رقم در بیمارانی که SBP هدف آنها کمتر از ۱۸۰ میلی‌متر جیوه بود، ۵۵/۶ درصد بوده است ($p=0/60$). در گروه با فشار خون هدف پایین‌تر، نتایج بهتر به‌میزان معنی‌داری بیشتر بود، درحالی‌که میزان مرگ‌ومیر

جدول ۶-۴۴۶ علل خونریزی درون‌جمجمه‌ای

علت	محل	توضیحات
تروما به سر	درون‌پارانشیمی: قطعات پیشانی، قطعات گیجگاهی قدامی؛ تحت‌عنکبوتیه‌ای؛ خارج محوری (ساب‌دورال، اپیدورال)	آسیب ضربه و ضد ضربه در حین کاهش سرعت حرکت مغز
خونریزی ناشی از هیپرتانسیون	پوتامن، گلوبوس پالیدوس، تالاموس، نیمکرهٔ مخچه‌ای، پل مغزی	هیپرتانسیون مزمن سبب ایجاد خونریزی از عروق کوچک (با قطر حدود ۳۰ تا ۱۰۰ میکرومتر) در این نواحی می‌شود
تغییر شکل انفارکتوس ایسکمیک قبلی	عقدهٔ قاعده‌ای، نواحی تحت‌قشری، قطعه‌ای	در ۱ تا ۶ درصد از سکته‌های مغزی ایسکمیک رخ داده و بیشتر در انفارکتوس‌های وسیع نیمکره‌ای دیده می‌شود
تومور مغزی متاستاتیک	قطعه‌ای	ریه، کوریوکارسینوم، ملانوم، کارسینوم سلول کلیوی، تیروئید، میکسوم دهلیزی
اختلال انعقادی	هر مکان	خطر ادامهٔ توسعهٔ هماتوم
مواد مخدر	هر مکان، قطعه‌ای، تحت عنکبوتیه‌ای	کوکائین، آمفتامین
ناهنجاری شریانی- وریدی	قطعه‌ای، درون‌بطنی، تحت‌عنکبوتیه‌ای	اگر قبلاً پاره نشده باشد، خطر خونریزی، حدود ۲ تا ۳ درصد در سال است
آنوریسم	تحت‌عنکبوتیه‌ای، درون‌پارانشیمی، به‌ندرت ساب‌دورال	شکل‌های میکوتیک و غیر میکوتیک از آنوریسم‌ها
آنژیوپاتی آمیلوئید	قطعه‌ای	بیماری اضمحلالی عروق درون‌جمجمه‌ای؛ با دمانس همراه است، در بیماران با سن کمتر از ۶۰ سال نادر است
آنژیوم کاورنو	درون‌پارانشیمی	آنژیوم‌های کاورنوی متعدد مرتبط با جهش‌هایی در ژن‌های *KRIT1*، *CCM2* و *PDCD10*
فیستول شریانی- وریدی سخت‌شامه‌ای	قطعه‌ای، تحت‌عنکبوتیه‌ای	سبب ایجاد خونریزی ناشی از هیپرتانسیون وریدی می‌شود
تلانژیکتازی‌های مویرگی	معمولاً ساقهٔ مغزی	علت نادر خونریزی است

در هر دو گروه مشابه بوده است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که کاهش فشار خون در ICH حاد مضر نبوده و حتی ممکن است اندکی مفید هم باشد. بنابراین، منطق حکم می‌کند که در ابتدای امر، SBP هدف در این گروه از بیماران، کمتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه درنظر گرفته شود. در بیمارانی که SBP آنان در هنگام مراجعه بالاتر بوده یا در کُمای عمیق هستند و ICP آنان احتمالاً افزایش یافته است، هنوز مشخص نیست که آیا نتایج INTERACT2 صدق می‌کنند یا خیر. در بیمارانی که برای آنان پایشگر ICP تعبیه شده، توصیه‌های فعلی ایجاب می‌کنند که فشار خونرسانی مغزی (میانگین فشار شریانی [MAP] منهای ICP) در رقم بالاتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه نگه‌داشته شود. فشار خون باید با استفاده از داروهای وریدی فاقد خاصیت اتساع عروقی مانند نیکاردیپین، لبه‌تالول، یا اِسمولول کاهش داده شود. بیماران دچار خونریزی مخچه یا اُفت وضعیت ذهنی و شواهد رادیوگرافیک دال بر هیدروسفالی باید تحت ارزیابی فوری جراحی اعصاب قرار گیرند؛ این بیماران به پایش دقیق نیاز

دارند، زیرا ممکن است وضعیت‌شان به‌سرعت وخیم شود. با توجه به نتایج معاینات بالینی و یافته‌های سی‌تی‌اسکن، بررسی‌های تصویربرداری بعدی و از جمله MRI یا آنژیوگرافی متداول با اشعهٔ ایکس ممکن است ضرورت یابند. آن دسته از بیمارانی که در بُهت یا کُما به‌سر می‌برند و دارای نشانه‌های بالینی و تصویربرداری دال بر فتق هستند، معمولاً با درنظرگرفتن احتمال افزایش ICP تحت درمان قرار می‌گیرند، که اقدامات درمانی در این میان شامل لوله‌گذاری نای، تجویز دیورتیک‌های اُسموتیک مانند مانیتول یا سالین هیپرتونیک، و افزایش سرِ تخت تا هنگام انجام مشاورهٔ جراحی هستند (فصل ۳۳۰). رفع اختلال انعقادی و درنظر گرفتن تخلیهٔ هماتوم به‌روش جراحی (که در ادامه به‌تفصیل شرح داده خواهد شد)، دو جنبهٔ اصلی دیگر از درمان اورژانس اولیه هستند.

خونریزی درون‌مغزی

ICH، حدود ۱۰ درصد کل سکته‌های مغزی را تشکیل داده، و حدود ۳۵ تا ۴۵ درصد بیماران در ماه نخست فوت می‌کنند. میزان‌های بروز در سیاه‌پوستان و بیماران آسیایی بسیار بالا است. هیپرتانسیون، اختلال انعقادی، داروهای مقلد سمپاتیک (کوکائین، مِت‌آمفتامین)، و آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی، علت ایجاد بخش عمدهٔ این خونریزی‌ها به‌شمار می‌روند. سن بالا و مصرف الکل فراوان سبب افزایش این خطر شده، و مصرف کوکائین و مِت‌آمفتامین یکی از مهم‌ترین علل در جوانان قلمداد می‌شوند.

• خونریزی درون‌مغزی ناشی از هیپرتانسیون

پاتوفیزیولوژی ICH ناشی از هیپرتانسیون معمولاً در اثر پارگی خودبخود یک شریان سوراخ‌کنندهٔ کوچک در مغز رخ می‌دهد. شایع‌ترین محل‌های آن نیز عبارت‌اند از عقده‌های قاعده‌ای (به‌ویژه پوتامن)، تالاموس، مخچه، و پل مغزی. به‌نظر می‌رسد شریان‌های کوچک در این مناطق، با بیشترین احتمال آسیب عروقی ناشی از هیپرتانسیون همراه باشند. هنگامی که خونریزی در سایر مناطق مغزی و یا در بیمارانی رخ می‌دهد که به هیپرتانسیون مبتلا نیستند، باید توجه بیشتری به علل دیگر مانند اختلالات خونریزی‌دهنده، نئوپلاسم‌ها، ناهنجاری‌های عروقی، و آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی معطوف شود. خونریزی حاصله می‌تواند کوچک بوده، یا آنکه لختهٔ بزرگی تشکیل شود و بر بافت‌های مجاور فشار وارد کرده و سبب ایجاد فتق و مرگ شود. خون ممکن است در اثر نشت نیز وارد فضای بطنی شود، که سبب افزایش چشمگیر بیمارمندی شده و می‌تواند به هیدروسفالی منجر گردد.

اکثر موارد ICH ناشی از هیپرتانسیون، در ابتدا ظرف مدت ۳۰ تا ۹۰ دقیقه ایجاد می‌شوند، درحالی‌که موارد ناشی از درمان ضد انعقادی، ممکن است به ۲۴ تا ۴۸ ساعت زمان نیاز داشته باشند. مع‌هذا، امروزه مشخص شده است که حدود یک سوم بیماران که حتی به هیچ نوع اختلال انعقادی نیز مبتلا نیستند، گسترش چشمگیر هماتوم را در روز نخست تجربه می‌کنند. ظرف مدت ۴۸ ساعت، ماکروفاژها شروع به بیگانه‌خواری خونریزی از سطح خارجی آن می‌کنند. پس از گذشت ۱ تا ۶ ماه، این خونریزی معمولاً برطرف شده و به یک حفرهٔ نارنجی‌رنگ شکاف‌مانند تبدیل می‌شود که توسط اسکار گلیومی و ماکروفاژهای غنی از هموسیدرین احاطه شده است.

تظاهرات بالینی ICH معمولاً به‌صورت آغاز ناگهانی نوعی اختلال نورولوژیک کانونی تظاهر می‌کند. تشنج شایع نیست. اگرچه علایم بالینی ممکن است حداکثر شدت را در بدو امر داشته باشند، ولی این اختلال کانونی به‌طور شایع ظرف مدت ۳۰ تا ۹۰ دقیقه بدتر شده و با کاهش سطح هشیاری و نشانه‌های افزایش ICP مانند سردرد و استفراغ همراه است.

پوتامِن، شایع‌ترین محل خونریزی ناشی از هیپرتانسیون بوده، و معمولاً کپسول داخلی که در مجاورت آن قرار دارد نیز آسیب می‌بینند (شکل ۱۷-٤٤٦). بنابراین، همی‌پارزی سمت مقابل، نشانهٔ نگهبان قلمداد می‌شود. در موارد خفیف، صورت ظرف مدت ۵ تا ۳۰ دقیقه در یک سمت دچار اُفتادگی می‌شود، تکلم مختل می‌شود، و اندام فوقانی و تحتانی به‌تدریج ضعیف می‌شوند، و چشم‌ها از سمت همی‌پارزی دور می‌شوند. فلج حاصله ممکن است بدتر شود تا هنگامی که اندام‌های مبتلا، شُل شده یا دچار اکستانسیون سفت شوند. اگر خونریزی وسیع باشد، با ظهور نشانه‌های فشرده‌شدن ساقهٔ مغزی، خواب‌آلودگی جای خود را به بُهت می‌دهد. متعاقباً، کُما ایجاد می‌شود که با تنفس عمیق، نامنظم، یا متناوب، مردمک متسع و ثابت در همان‌سمت، و ریژیدیتهٔ دِسِربره همراه است. در موارد خفیف‌تر، ادم در بافت مغزی مجاور می‌تواند سبب بدتر شدن پیشرونده ظرف مدت ۱۲ تا ۷۲ ساعت شود.

خونریزی‌های تالاموس نیز سبب ایجاد همی‌پارزی یا



شکل ۱۷-۴۴۶ خونریزی ناشی از هیپرتانسیون. سی‌تی‌اسکن ترامحوری بدون مادهٔ حاجب که از ناحیهٔ عقده‌های قاعده‌ای گرفته شده است، وجود هماتوم درگیرکنندهٔ پوتامن سمت چپ را در بیمار مبتلا به همی‌پارزی سمت راست با شروع سریع و پیشرونده نشان می‌دهد.

همی‌پلژی سمت مقابل ناشی از فشار وارده بر کپسول داخلی یا نشت خون به‌داخل آن می‌شوند. معمولاً اختلال حسی بارز که تمامی جنبه‌ها را درگیر می‌سازد، دیده می‌شود. آفازی که در آن تکرار کلامی سالم می‌ماند، ممکن است پس از خونریزی به‌داخل تالاموس سمت غالب ایجاد شده، و گنگی یا آپراکسی ساختاری در برخی موارد خونریزی در سمت غیر غالب رخ می‌دهد. در این میان ممکن است اختلال هم‌نام در میدان بینایی نیز وجود داشته باشد. خونریزی‌های تالاموس به‌دلیل گسترش به‌سمت پایین و به‌داخل بخش فوقانی مغز میانی، سبب ایجاد چندین اختلال چشمی بارز می‌شوند، از جمله انحراف چشم‌ها به‌سمت پایین و داخل (به‌نحوی که به‌نظر می‌رسد به بینی نگاه می‌کنند)، عدم تساوی مردمک‌ها به‌همراه عدم وجود واکنش به نور، انحراف کج همراه با پایین و داخل رفتن چشم سمت مقابل خونریزی، سندرم هورنر در همان‌سمت، فقدان تقارب، فلج نگاه عمودی، و نیستاگموس پس‌کشیدنی. بیماران ممکن است پس از مدتی دچار نوعی سندرم درد مزمن در سمت مقابل شوند (سندرم دژرین- روسی).

در خونریزی پل مغزی، کومای عمیق همراه با کوادری‌پلژی اغلب ظرف مدت چند دقیقه رخ می‌دهد. به‌طور معمول، ریژیدیتهٔ دِسِربرهٔ بارز و مردمک‌های «سرِ سوزنی» (۱ میلی‌متری) که به نور واکنش نشان می‌دهند، وجود دارد. به‌علاوه، اختلال در حرکات چشمی افقی رفلکسی ناشی از چرخاندن سر (مانور سرِ عروسک یا چشمی- سری) یا ناشی از شستشوی گوش‌ها با آب سرد دیده می‌شود **(فصل ۳۲۸)**. هیپرپنه، هیپرتانسیون شدید، و هیپرهیدروز شایع هستند. اکثر بیماران دچار کُمای عمیق ناشی از خونریزی پل مغزی در نهایت فوت می‌کنند، ولی خونریزی‌های مختصر، منافاتی با حیات ندارند.

خونریزی‌های مخچه معمولاً ظرف مدت چند ساعت رخ داده و وجوه مشخصهٔ آنها عبارت‌اند از سردرد در ناحیهٔ پس‌سری، استفراغ مکرر، و آتاکسی راه‌رفتن. در موارد خفیف، ممکن است هیچ نشانهٔ نورولوژیک دیگری به‌غیر از آتاکسی راه‌رفتن وجود نداشته باشد. گیجی یا سرگیجه ممکن است بارز باشد. در اغلب موارد، فلج نگاه هماهنگ به‌سمت جانبی و به‌سمت خونریزی، انحراف اجباری چشم‌ها به‌سمت مقابل، یا فلج عصب ششم همان‌سمت وجود دارد. از علایم چشمی کمتر شایع می‌توان به اسپاسم پلک، بسته‌شدن غیر ارادی یک چشم، بالا و پایین رفتن چشم، و انحراف کج اشاره کرد. دیس‌آرتری و دیسفاژی ممکن است رخ دهد. با گذشت چند ساعت، بیمار اغلب به‌دلیل فشرده شدن ساقهٔ مغزی یا هیدروسفالی انسدادی، دچار بُهت و سپس کُما می‌شود؛ تخلیهٔ فوری به‌روش جراحی قبل از آنکه ساقهٔ مغزی فشرده شود، می‌توان جان بیمار را نجات دهد. هیدروسفالی ناشی از فشرده شدن بطن چهارم را می‌توان با تخلیهٔ بطن از خارج، برطرف ساخت، ولی تخلیهٔ قطعی هماتوم توصیه می‌شود. اگر هسته‌های عمقی مخچه سالم باقی مانده باشند، بهبود کامل شایع است.

خونریزی قطعه‌ای اختلال نورولوژیک اصلی در خونریزی قطعهٔ پس‌سری، همی‌آنوپی بوده؛ در خونریزی قطعهٔ گیجگاهی سمت چپ، آفازی و دلیریوم است؛ در خونریزی قطعهٔ آهیانه‌ای، اختلال حس در نیمی از بدن است؛ و در خونریزی قطعهٔ پیشانی، ضعف اندام فوقانی است. خونریزی‌های وسیع چنانچه تالاموس یا مغز میانی را تحت فشار قرار دهند، ممکن است با بُهت یا کُما همراه باشند. اکثر بیماران دچار خونریزی قطعه‌ای، دارای سردردهای کانونی بوده، و بیش از نیمی از آنان استفراغ کرده یا خواب‌آلود هستند. سفتی گردن و تشنج شایع نیستند.

سایر علل خونریزی درون‌مغزی

آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی، نوعی بیماری سالمندان است که در آن، اضمحلال شریانچه‌ها رخ داده و آمیلوئید در دیواره‌های شریان‌های مغزی رسوب می‌کند. آنژیوپاتی آمیلوئید سبب ایجاد هر دو نوع خونریزی‌های قطعه‌ای راجعه و منفرد شده و احتمالاً شایع‌ترین علت خونریزی قطعه‌ای در سالمندان به‌شمار می‌رود؛ ضمن آنکه علت برخی از موارد خونریزی درون‌جمجمه‌ای ناشی از ترومبولیز وریدی است که برای درمان انفارکتوس میوکارد انجام می‌گیرد. در بیمارانی که ظرف مدت چند ماه یا چند سال، با خونریزی‌های متعدد (و انفارکتوس) مراجعه می‌کنند و یا در بیمارانی که در تصاویر MRI مغزی حساس به هموسیدرین (تصویربرداری حساس به آهن) آنان، «خونریزی میکروسکوپی» دیده می‌شود، باید به این اختلال شک کرد، ولی تشخیص قطعی آن با مشاهدهٔ رنگ قرمز کنگو در آمیلوئیدهای عروق مغزی انجام می‌گیرد. حالات تغییریافتهٔ آللی ε2 و ε4 از ژن آپولیپوپروتئین E، با افزایش خطر خونریزی قطعه‌ای راجعه همراه بوده و لذا می‌توانند نشانگرهای آنژیوپاتی آمیلوئید باشند. در حال حاضر، هیچ‌گونه درمان اختصاصی برای این بیماری وجود ندارد، و نوعاً باید از تجویز OACها پرهیز کرد.

کوکائین و *مِت‌آمفتامین*، از علل شایع سکتهٔ مغزی در بیماران جوان (با سن کمتر از ۴۵ سال) به‌شمار می‌روند. ICH، سکتهٔ مغزی ایسکمیک، و SAH همگی با مصرف مواد محرک همراه هستند. یافته‌های آنژیوگرافی نیز از شریان‌های کاملاً طبیعی تا تنگی یا انسداد عروق بزرگ، اسپاسم عروقی، یا تغییرات مربوط به واسکولوپاتی متغیر هستند. سازوکار سکتهٔ مغزی ناشی از مواد مقلد سمپاتیک هنوز مشخص نیست، ولی کوکائین سبب افزایش فعالیت سمپاتیک و در نتیجه هیپرتانسیون حاد و گاهی شدید می‌شود که می‌تواند به خونریزی منجر شود. اندکی بیش از نیمی از خونریزی‌های درون‌جمجمه‌ای ناشی از مواد محرک، درون‌مغزی بوده، و بقیهٔ آنها تحت‌عنکبوتیه‌ای هستند. در موارد SAH، معمولاً یک آنوریسم کیسه‌ای شناسایی می‌شود. احتمالاً هیپرتانسیون حاد سبب پارگی آنوریسم می‌شود.

آسیب به سر در اغلب موارد سبب ایجاد خونریزی درون‌جمجمه‌ای می‌شود، که شایع‌ترین محل‌های آن عبارت‌اند از درون‌پارانشیمی (به‌ویژه در قطعات پیشانی تحتانی و گیجگاهی) و فضاهای تحت‌عنکبوتیه‌ای، تحت‌سخت‌شامه‌ای، و فوق‌سخت‌شامه‌ای. در هر بیمار دچار اختلال نورولوژیک حاد بدون توجیه (مانند همی‌پارزی، بُهت، یا سردرگمی)، باید تروما را مد نظر داشت، به‌ویژه اگر این اختلال در جریان سقوط رخ داده باشد (فصل ۴۵۷e).

خونریزی‌های درون‌جمجمه‌ای ناشی از *درمان ضد انعقادی* می‌توانند در هر محل رخ دهند؛ و اغلب قطعه‌ای یا تحت‌سخت‌شامه‌ای هستند. ICHهای ناشی از مصرف داروهای ضد انعقاد ممکن است حتی تا ۴۸-۲۴ ساعت نیز ایجاد شوند، به‌ویژه چنانچه اختلال انعقادی به‌حد کافی برطرف نشده باشد. همان‌طور که در ادامه خواهید دید، اختلال انعقادی و ترومبوسیتوپنی باید به‌سرعت برطرف شوند. ICH ناشی از *اختلالات خونی* (لوکمی، کم‌خونی آپلاستیک، پورپورای ترومبوسیتوپنیک) می‌تواند در محلی رخ داده و می‌تواند به‌صورت ICHهای متعدد تظاهر کنند. خونریزی از پوست و غشاهای مخاطی می‌تواند مشهود بوده و یک نکتهٔ راهنمای تشخیصی قلمداد می‌شود.

خونریزی به‌داخل *تومور مغزی* می‌تواند نخستین تظاهر نئوپلاسم باشد. کوریوکارسینوم، ملانوم بدخیم، کارسینوم سلول کلیوی، و کارسینوم برونکوژنیک از شایع‌ترین تومورهای متاستاتیک ناشی از ICH به‌شمار می‌روند. در گلیوبلاستوم مولتی‌فُرم در بزرگسالان و مدولوبلاستوم در کودکان نیز ممکن است مناطقی از ICH دیده شوند.

انسفالوپاتی هیپرتانسیو از عوارض هیپرتانسیو بدخیم است. در این سندرم حاد، هیپرتانسیون شدید با سردرد، تهوع، استفراغ، تشنج، سردرگمی، بُهت، و کُما همراه است. نشانه‌های نورولوژیک کانونی یا واقع در یک سمت، خواه گذرا و خواه دایمی، ممکن است رخ دهند، ولی ناشایع بوده و لذا بیانگر وجود نوعی بیماری عروقی دیگر (مانند خونریزی، آمبولی، یا ترومبوز آترواسکلروتیک) هستند. به‌علاوه، خونریزی شبکیه، اگزودا، ادم پاپی (رتینوپاتی هیپرتانسیو)، و شواهدی از بیماری کلیوی و قلبی نیز وجود دارند. در اکثر موارد، ICP و سطح پروتئین‌های CSF افزایش می‌یابند. در تصاویر MRI مغزی، الگویی از ادم مغزی نوعاً خلفی (پس‌سری بیش از پیشانی) دیده می‌شود که برگشت‌پذیر بوده و *لکوانسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر* نامیده می‌شود. هیپرتانسیون می‌تواند اولیه بوده و یا ناشی از بیماری مزمن کلیوی، گلومرولونفریت حاد، توکسمی حاد دوران بارداری، فئوکروموسیتوم، یا علل دیگر باشد. کاهش فشار خون سبب

برطرف شدن این فرآیند می‌شود، ولی سکتهٔ مغزی ممکن است رخ دهد، به‌ویژه اگر فشار خون با سرعت بیش از حد کاهش داده شود. در بررسی نوروپاتولوژی، ادم مغزی چندکانونی تا منتشر و خونریزی‌هایی با اندازهٔ مختلف از پته‌شی تا خونریزی وسیع دیده می‌شود. به‌لحاظ میکروسکوپی، نکروز شریانچه‌ها، انفارکتوس‌های مغزی ریز، و خونریزی وجود دارند. عبارت *انسفالوپاتی هیپرتانسیو* باید فقط برای این سندرم نگه‌داشته شود، و نباید برای سردردهای راجعهٔ مزمن، گیجی، TIAهای راجعه، یا سکته‌های مغزی جزئی به‌کار رود که اغلب به‌همراه فشار خون بالا رخ می‌دهند.

خونریزی درون‌بطنی اولیه، نادر بوده و بررسی از نظر وجود نوعی ناهنجاری عروقی زمینه‌ای را ایجاب می‌کند. خونریزی گاهی از داخل مادهٔ پیرابطنی مغز آغاز شده و بدون برجای گذاردن نشانه‌هایی از خونریزی درون‌پارانشیمی، به‌داخل سیستم بطنی نشت می‌کند. از سوی دیگر، خونریزی می‌تواند از وریدهای پیرا- اپاندیمی نشأت بگیرد. واسکولیت (معمولاً پلی‌آرتریت ندوزا یا لوپوس اریتماتو) می‌تواند سبب ایجاد خونریزی در هر ناحیه‌ای از دستگاه عصبی مرکزی شود؛ اکثر خونریزی‌ها با هیپرتانسیون همراه هستند، ولی خودِ آرتریت می‌تواند به‌دلیل گسستن دیوارهٔ رگ مربوطه، سبب ایجاد خونریزی شود. حدود نیمی از بیماران دچار خونریزی درون‌بطنی اولیه، دارای منابع خونریزی قابل شناسایی هستند که در حین آنژیوگرافی متداول دیده می‌شوند.

سپسیس می‌تواند سبب ایجاد خونریزی‌های پته‌شی کوچکی در سرتاسر مادهٔ سفید مغز شود. *بیماری مویاموِیا*، که عمدتاً نوعی بیماری انسداد شریانی است که سبب ایجاد علایم ایسکمیک می‌شود، ممکن است گهگاه سبب ایجاد ICH (به‌ویژه در جوانان) شود. خونریزی به‌داخل نخاع معمولاً در اثر AVM، ناهنجاری کاورنو، یا تومور متاستاتیک رخ می‌دهد. *خونریزی نخاعی اپیدورال*، نوعی سندرم فشردگی نخاع یا ریشهٔ عصبی را پدید می‌آورد که به‌سرعت ایجاد می‌شود (فصل ۴۵۶). خونریزی‌های نخاع معمولاً با کمردرد ناگهانی و برخی تظاهرات میلوپاتی بروز می‌کنند.

بررسی آزمایشگاهی و تصویربرداری بیماران باید تحت بررسی‌های متداول خون‌شناسی و شیمی خون قرار گیرند. توجه ویژه به شمارش پلاکت‌ها و PT/PTT/INR، برای شناسایی اختلال انعقادی مهم است. تصویربرداری با سی‌تی‌اسکن، خونریزی‌های کانونی حاد در فضای فوق چادرینه‌ای را به‌صورتی قابل اعتماد، شناسایی می‌کند. به‌ندرت، ممکن است خونریزی‌های بسیار جزئی در پل مغزی یا بصل‌النخاع، به‌خوبی مشخص نشوند زیرا حرکت و آرتیفکت ناشی از استخوان، سبب پنهان ماندن ساختمان‌های درون حفرهٔ خلفی می‌شوند. پس از گذشت ۲ هفته، میزان کاهش پرتو در اثر خون لخته شده نیز کاهش یافته، و چگالی خون لخته شده با چگالی مغز اطراف آن یکسان می‌شود. البته اثر توده‌ای و ادم ممکن است باقی بمانند. در برخی موارد، حاشیه‌ای از جذب مادهٔ حاجب پس از گذشت ۴-۲ هفته ظاهر شده و ممکن است تا چند ماه باقی بماند. MRI، اگرچه از حساسیت بالاتری برای مشخص ساختن ضایعات حفرهٔ خلفی برخوردار است، ولی عموماً در اکثر موارد برای تشخیص اولیه ضروری نیست. تصاویر خونی که در جریان است، می‌تواند در اسکن MRI به شناسایی AVMها به‌عنوان علت خونریزی منجر شود. سی‌تی‌آنژیوگرافی (CTA) و آنژیوگرافی متداول با اشعهٔ ایکس هنگامی به‌کار می‌روند که علت خونریزی درون‌جمجمه‌ای مشخص نباشد، به‌ویژه اگر بیمار، جوان بوده یا دچار هیپرتانسیون نباشد و هماتوم مربوطه نیز در یکی از محل‌های معمول خونریزی ناشی از هیپرتانسیون قرار نداشته باشد. CTA یا تصویربرداری با سی‌تی پس از تزریق مادهٔ حاجب می‌تواند یک یا چند منطقهٔ کوچک از جذب مادهٔ حاجب را در داخل هماتوم نشان دهد؛ پژوهشگران معتقدند این «نشانهٔ لکه‌ای»، بیانگر ادامهٔ خونریزی است. وجود نشانهٔ لکه‌ای با افزایش خطر گسترش هماتوم، افزایش میزان مرگ و میر، و کاهش احتمال نتیجهٔ عملکردی مطلوب همراه است. در برخی مراکز، در همان زمان تصویربرداری اولیه، سی‌تی اسکن به‌همراه CTA و سی‌تی با تزریق مادهٔ حاجب انجام می‌شود تا هر گونه علت ماکروواسکولر خونریزی شناسایی شده و اطلاعات مربوط به پیش‌آگهی نیز در همان زمان فراهم آید. از آنجایی که بیماران معمولاً دچار بُهت و نشانه‌های نورولوژیک کانونی بوده و در اغلب موارد نشانه‌هایی از افزایش ICP را نیز نشان می‌دهند، انجام پونکسیون کمری معمولاً ضرورتی نداشته و معمولاً باید از انجام آن پرهیز شود، زیرا می‌تواند سبب ایجاد فتق مغزی گردد.

درمان | خونریزی درون‌مغزی

درمان حاد

اگرچه حدود ۴۰٪ از بیماران دچار ICH ناشی از هیپرتانسیون، فوت می‌کنند، ولی بقیهٔ آنان چنانچه از خونریزی اولیه جان سالم بدر ببرند، بهبود مناسب تا کاملی را تجربه خواهند کرد. امتیاز ICH (جدول ۷-۴۴۶) نوعی مقیاس درجه‌بندی بالینی اعتباریابی شدهن است که برای طبقه‌بندی خطر مرگ و میر و نتیجهٔ بالینی مفید می‌باشد. هرگونه اختلال انعقادی شناسایی شده باید در اولین فرصت ممکن اصلاح شود. در بیمارانی که VKAها را مصرف می‌کنند، اختلال انعقادی را می‌توان با تزریق کُنسانتره‌های کمپلکس پروترومبین (PCC) به سرعت اصلاح کرد؛ این ترکیبات را می‌توان به‌سرعت تجویز نمود و هم‌زمان با ویتامین K نیز تزریق کرد. پلاسمای منجمد تازه نیز گزینهٔ دیگری است، ولی برای بهبود کافی اختلال، در مقایسه با PCC، معمولاً به حجم مایعات بالاتر و مدت زمان بیشتری نیاز دارد. هیچ‌گونه آنتی‌دوت کارآمدی علیه ICH ناشی از دابیگاتران (نوعی مهارکنندهٔ خوراکی ترومبین) وجود ندارد، هرچند در برخی موارد جداگانه، FEIBA (فعالیت کنارگذر مهارکنندهٔ فاکتور VIII) و فاکتور VIIa نوترکیب به‌صورت آزمایشی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. PCC می‌تواند به‌صورت ناکامل، اثرات مهارکننده‌های خوراکی فاکتور Xa را معکوس کرده و لذا تجویز آنها چنانچه در دسترس باشند، منطقی است. در مواردی که ICH با ترومبوسیتوپنی (شمارش پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر) همراه باشد، تزریق پلاکت تازه اندیکاسیون دارد. البته نقش تزریق پلاکت خواه به‌صورت تجربی باشد و خواه برپایهٔ عیارسنجی‌های فوری مهار پلاکت، هنوز نامشخص است.

هماتوم می‌تواند تا چندین ساعت پس از خونریزی اولیه، گسترش یابد (حتی در بیماران فاقد اختلال انعقادی). مع‌هذا، سازوکار دقیق آن هنوز نامشخص است. در یک کارآزمایی مرحلهٔ ۳ درمان با فاکتور VIIa نوترکیب، میزان گسترش هماتوم کاهش یافت؛ مع‌هذا، نتایج بالینی مربوطه بهبود نیافتند، و لذا درحال‌حاضر نمی‌توان از تجویز این دارو حمایت کرد. به‌لحاظ نظری، خطر گسترش هماتوم ناشی از افزایش حاد فشار خون، پایه و اساس تصمیم پژوهشگران برای انجام

جدول ۷-۴۴۶ امتیاز ICH

عامل بالینی یا تصویربرداری	امتیاز
سن	
کمتر از ۸۰ سال	۰
۸۰ سال یا بالاتر	۱
حجم هماتوم	
کمتر از ۳۰ سی‌سی	۰
۳۰ سی‌سی یا بالاتر	۱
وجود خونریزی درون‌بطنی	
خیر	۰
بله	۱
خاستگاه تحت‌چادرینه‌ای خونریزی	
خیر	۰
بله	۱
امتیاز مقیاس کُمای گلاسکو	
۱۵-۱۳	۰
۱۲-۵	۱
۴-۳	۲
مجموع امتیازات	جمع هریک از دسته‌های فوق

مجموع کل امتیازات ICH	درصد مرگ‌ومیر پس از ۳۰ روز (95% CI)	درصد راه‌رفتن به‌صورت مستقل پس از ۱۲ ماه (95% CI)
۰	۰ (۱۳-۰)	۷۰ (۸۴-۵۳)
۱	۱۳ (۲۹-۴)	۶۰ (۷۳-۴۷)
۲	۲۶ (۴۶-۱۱)	۳۳ (۴۸-۲۱)
۳	۷۲ (۸۶-۵۳)	۱۳ (۲۵-۵)
۴	۹۷ (۱۰۰-۸۲)	۳ (۱۶-۰)
۵	۱۰۰ (۱۰۰-۵۴)	۸ (۳۸-۰)

تذکر: اگر کسب امتیاز ICH معادل ۶ در این مقیاس امکان‌پذیر است، ولی به ندرت دیده شده و با احتمال بسیار بالای مرگ همراه است.

علایم اختصاری: CI، فاصلهٔ اطمینان؛ ICH، خونریزی درون‌مغزی.

کارآزمایی‌های کنونی و تکمیل‌شدهٔ مربوط به کاهش فشار خون به‌صورت حاد هستند.

به‌نظر نمی‌رسد که تخلیهٔ هماتوم فوق‌چادرینه‌ای بتواند نتیجهٔ نهایی را در اکثر بیماران بهبود بخشد. در «کارآزمایی بین‌المللی جراحی در خونریزی درون‌مغزی» (STICH)، بیماران دچار ICH فوق‌چادرینه‌ای به‌طور تصادفی تحت درمان با تخلیهٔ زودهنگام به‌روش جراحی یا درمان اولیهٔ طبی قرار گرفتند. در گروهی که تحت عمل جراحی زودهنگام قرار گرفته بودند، هیچ تأثیر مفیدی مشاهده نشد، هرچند یکی از علل پیچیده بودن تحلیل، آن بود که ۲۶ درصد از بیماران گروه درمان اولیهٔ طبی در نهایت به‌دلیل بدتر شدن وضعیت نورولوژیک‌شان تحت عمل جراحی قرار گرفتند. پژوهشگران مطالعهٔ پیگیرانهٔ STICH-II دریافتند که انجام عمل جراحی ظرف مدت ۲۴ ساعت از خونریزی فوق‌چادرینه‌ای قطعه‌ای، سبب بهبود نتیجهٔ کلی نشده، ولی ممکن است در برخی بیماران خاص با شدت ابتلای بالا، نقش مفیدی داشته باشد. بنابراین، داده‌های موجود از انجام تخلیهٔ متداول خونریزی‌های فوق‌چادرینه‌ای به‌روش جراحی در بیماران دارای وضعیت پایدار حمایت نمی‌کنند. مع‌هذا، بسیاری از مراکز هنوز هم برای بیمارانی که قابل نجات قلمداد شده و وضعیت نورولوژیک‌شان به‌دلیل فتق، به‌صورت پیشرونده بدتر می‌شود، عمل جراحی را انجام می‌دهند. تکنیک‌های جراحی همچنان در حال تکامل بوده، و امروزه پژوهشگران در کارآزمایی‌های بالینی سرگرم بررسی تخلیهٔ هماتوم به‌روش اندوسکوپی و با حداقل میزان تهاجم هستند.

در مورد خونریزی‌های مخچه، بلافاصله باید با جراح اعصاب مشورت شود تا وی بتواند در زمینهٔ ارزیابی بیمار کمک کند؛ اکثر هماتوم‌های مخچه‌ای با قطر بیش از ۳ سانتی‌متر، نیازمند تخلیه به‌روش جراحی هستند. اگر بیمار، هشیار بوده و فاقد نشانه‌های کانونی ساقهٔ مغزی باشد و اگر قطر هماتوم کمتر از ۱ سانتی‌متر باشد، خارج کردن آن به‌روش جراحی معمولاً ضرورتی ندارد. بیماران دچار هماتوم‌هایی با قطر بین ۱ تا ۳ سانتی‌متر باید به‌دقت از نظر نشانه‌های اختلال هشیاری، هیدروسفالی پیشرونده، و نارسایی تنفسی بسیار مخاطره‌آمیز، تحت‌نظر قرار گیرند. هیدروسفالی ناشی از هماتوم مخچه نباید صرفاً با تخلیهٔ بطنی درمان شود.

بافت‌های احاطه‌کنندهٔ هماتوم، جابجا شده و تحت فشار قرار می‌گیرند، ولی الزاماً دچار انفارکتوس نمی‌شوند. بنابراین، در افرادی که زنده می‌مانند، با بازجذب هماتوم، در بسیاری از موارد بهبود چشمگیری حاصل شده و بافت‌های مجاور نیز عملکرد خود را بازمی‌یابند. درمان دقیق بیمار در حین مرحلهٔ حاد خونریزی می‌تواند به بهبود قابل‌ملاحظه‌ای منجر شود.

نکتهٔ شگفت‌انگیز آن است که حتی در ICHهای وسیع نیز ICP در اغلب موارد طبیعی است. مع‌هذا، اگر هماتوم سبب جابجایی قابل‌ملاحظهٔ ساختمان‌ها به سمت خط وسط و متعاقباً بُهت یا کوما یا هیدروسفالی شده باشد، می‌توان تجویز ترکیبات اُسموتیک را آغاز کرد و بیمار را برای تعبیهٔ ونتریکولوستومی یا پایشگر ICP پارانشیمی مهیا نمود (فصل ۳۳۰). هنگامی که ICP ثبت شد، تخلیهٔ مایع مغزی- نخاعی (چنانچه دسترسی به آن ممکن باشد)، درمان اُسموتیک، و درمان فشار خون را می‌توان برحسب وضعیت هر بیمار انجام داد، به‌نحوی‌که فشار خونرسانی مغزی (MAP منهای ICP) بالاتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه نگه‌داشته شود. برای مثال، اگر مشخص شود که ICP افزایش یافته است، CSF را می‌توان از فضای بطنی تخلیه کرد و درمان اُسموتیک را ادامه داد؛ افزایش دایمی یا پیشروندهٔ ICP می‌تواند تخلیهٔ لخته به‌روش جراحی را ایجاب کند. از سوی دیگر، اگر ICP طبیعی بوده یا به میزان خفیفی افزایش یافته باشد، مداخلاتی مانند درمان اُسموتیک را می‌توان به تدریج قطع کرد. از آنجایی که هیپرونتیلاسیون می‌تواند به‌دلیل انقباض عروق مغزی، در عمل سبب ایجاد ایسکمی شود، هیپرونتیلاسیون القاشده را باید به احیای حاد بیمار دچار احتمال ICP بالا محدود ساخت و آن را به محض آغاز سایر درمان‌ها (درمان اُسموتیک یا درمان‌های جراحی) قطع کرد. گلوکوکورتیکوئیدها در درمان ادم ناشی از هماتوم مغزی مفید نیستند.

پیشگیری

هیپرتانسیون، سردستهٔ علل ICH اولیه است. هدف از پیشگیری در این میان، عبارت است از کاستن از هیپرتانسیون مزمن، پرهیز از مصرف الکل بیش از حد، و قطع مصرف مواد مخدر غیر مجاز مانند کوکائین و آمفتامین‌ها. در بیماران دچار آنژیوپاتی آمیلوئید عموماً باید از تجویز OACHها اجتناب ورزید، ولی چنانچه به‌دلیل بیماری عروقی آتروترومبوتیک، اندیکاسیونی برای تجویز ترکیبات ضد پلاکتی وجود داشته باشد، می‌توان آنها را تجویز نمود.

ناهنجاری‌های عروقی

ناهنجاری‌های عروقی را می‌توان به دو دستهٔ ناهنجاری‌های عروقی مادرزادی و ضایعات عروقی اکتسابی تقسیم کرد.

ناهنجاری‌های عروقی مادرزادی

ناهنجاری‌های شریانی- وریدی (AVMهای) حقیقی، ناهنجاری‌های وریدی، و تلانژکتازی‌های مویرگی، ضایعاتی هستند که معمولاً در سرتاسر دوران زندگی به‌لحاظ بالینی بی‌سر و صدا باقی می‌مانند. AVMها احتمالاً مادرزادی بوده، ولی مواردی از ضایعات اکتسابی نیز گزارش شده‌اند.

AVMهای حقیقی در واقع شنت‌های مادرزادی بین سیستم‌های شریانی و وریدی هستند که می‌توانند با سردرد، تشنج، و خونریزی درون‌جمجمه‌ای تظاهر کنند. AVMها شامل کلافه‌ای از عروق غیر طبیعی در سرتاسر سطح قشر مغز و یا در اعماق مادهٔ مغزی هستند. اندازهٔ AVMها از یک لک کوچک با قطر چند میلی‌متر تا توده‌ای بزرگ از مجاری پیچ‌درپیچ تشکیل‌دهندهٔ شنت شریانی- وریدی با شدت کافی برای افزایش برون‌ده قلبی و ایجاد نارسایی قلبی، متغیر است. عروق خونی تشکیل‌دهندهٔ کلافهٔ واقع بین شریان‌ها و وریدها معمولاً به‌نحوی غیر طبیعی نازک بوده و به‌لحاظ بافت‌شناسی نیز شبیه شریان‌ها و وریدها، هر دو، هستند. AVMها در تمامی بخش‌های نیمکره‌های مغزی، ساقهٔ مغزی، و نخاع رخ می‌دهند، ولی بزرگ‌ترین آنها اغلب در نیمهٔ خلفی نیمکره‌های مغزی قرار داشته و اغلب ضایعه‌ای گوه‌ای- شکل را تشکیل می‌دهند که از قشر مغز تا بطن گسترش می‌یابد.

خونریزی، سردرد، و تشنج در بین سنین ۱۰ تا ۳۰ سالگی و گاهی حتی تا دهۀ ششم نیز شایع هستند. AVMها در مردان شایع‌تر بوده و موارد خانوادگی آنها نیز به‌ندرت گزارش شده است. AVM خانوادگی می‌تواند بخشی از نوعی سندرم اتوزومی غالب از سندرم تلانژکتازی خونریزی‌دهندهٔ ارثی (اُسلِر- رندو- وبر) باشد که از جهش در اِندوگلین یا کیناز شمارهٔ ۱ شبه گیرندهٔ اکتیوین ناشی می‌شود؛ هر دو پروتئین مذکور، در رگ‌زایی و پیام‌رسانی عامل رشد تغییرشکل‌دهنده (TGF) نقش دارند.

سردرد (بدون خونریزی) ممکن است نیمی از جمجمه را فراگرفته و ضربان‌دار (مانند سردرد میگرنی) بوده، و یا آنکه منتشر باشد. تشنج کانونی، با یا بدون آنکه به‌حالت منتشر درآید، در قریب به ۳۰ درصد از موارد رخ می‌دهد. نیمی از AVMها به‌صورت ICH بروز می‌کنند. در اکثر موارد، این خونریزی عمدتاً درون‌پارانشیمی بوده و در برخی موارد به‌داخل فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای گسترش می‌یابد. خون معمولاً در داخل انبارک‌های قاعده‌ای رسوب نمی‌کند، و اسپاسم علامت‌دار عروق مغزی به‌ندرت دیده می‌شود. خطر پارگی AVM به‌شدت تحت تأثیر سابقهٔ پارگی قبلی قرار دارد. اگرچه میزان خونریزی در AVMهای پاره‌نشده، حدود ۲ تا ۴ درصد در سال است، ولی این میزان در AVMهایی که قبلاً پاره شده‌اند می‌تواند حداقل در سال نخست، به ۱۷ درصد نیز برسد. خونریزی می‌تواند وسیع بوده و سبب مرگ شود، یا آنکه می‌تواند فقط ۱ سانتی‌متر قطر داشته باشد و سبب ایجاد علایم کانونی جزئی شده و یا هیچ‌گونه اختلالی را سبب نشود. AVM ممکن است به‌قدری بزرگ باشد که بتواند خون را از بافت مغز طبیعی مجاور بدزدد، یا آنکه فشار وریدی را به‌قدری افزایش دهد که سبب ایجاد ایسکمی وریدی به‌صورت موضعی و در مناطق دورتر مغز شود. این حالت اغلب در AVMهای بزرگ در قلمرو MCA دیده می‌شود.

AVMهای گردش خون قدامی می‌توانند با بروئی سیستولی و دیاستولی (که گاهی خودِ بیمار آن را می‌شنود) بر روی چشم، پیشانی، یا گردن و نبض قوی کاروتید همراه باشند. سردرد در هنگام آغاز پارگی AVM معمولاً به‌اندازهٔ سردرد ناشی از پارگی آنوریسم، حالت انفجاری ندارد. MRI برای تشخیص، بهتر از سی‌تی اسکن است، هرچند که گاهی انجام سی‌تی اسکن بدون مادهٔ حاجب می‌تواند کلسیفیکاسیون AVM را شناسایی کرده و مادهٔ حاجب نیز می‌تواند عروق خونی غیر

طبیعی را نشان دهد. هنگامی که AVM شناسایی شد، آنژیوگرافی متداول با اشعهٔ ایکس، استاندارد طلایی برای ارزیابی آناتومی دقیق AVM قلمداد می‌شود.

برای ضایعات قابل دسترسی، درمان جراحی AVMهایی که با خونریزی تظاهر می‌کنند، اغلب به‌همراه آمبولیزاسیون پیش از جراحی انجام می‌شود تا خونریزی حین عمل جراحی کاهش یابد. پرتوتابی استریوتاکسیک، که یک روش جراحی دیگر به‌شمار می‌رود، می‌تواند سبب اسکلروز آهستهٔ AVM ظرف مدت ۲ تا ۳ سال شود.

برای پیش‌بینی خطر خونریزی در آینده، از چندین ویژگی آنژیوگرافی می‌توان استفاده کرد. نکتهٔ متناقض اینجاست که به‌نظر می‌رسد ضایعات کوچک‌تر با میزان خونریزی بالاتری همراه هستند. وجود تخلیهٔ وریدی عمقی، تنگی مسیر خروجی وریدی، و آنوریسم‌های درون‌هسته‌ای می‌توانند خطر پارگی را افزایش دهند. به‌دلیل آنکه میزان سالانهٔ خونریزی پایین است و درمان درون‌عروقی یا جراحی نیز با خطر عوارض همراه است، بر سر اینکه آیا در AVMهای بدون علامت، انجام جراحی اندیکاسیون دارد یا خیر، اختلاف نظر وجود دارد. پژوهشگران در کارآزمایی ARUBA («کارآزمایی تصادفی بر روی ناهنجاری‌های شریانی- وریدی پاره‌نشدهٔ مغزی»)، بیماران را به‌طور تصادفی تحت درمان طبی یا مداخله‌ای (جراحی، آمبولیزاسیون درون‌عروقی، ترکیبی از آمبولیزاسیون و جراحی، یا چاقوی گاما) قرار دادند. این کارآزمایی به‌دلیل صدمات وارده، پیش از موعد متوقف شد، به‌طوری‌که پس از پیگیری با میانگین مدت ۳۳ ماه، نتیجهٔ نهایی مرگ یا سکتهٔ مغزی علامت‌دار در ۱۰/۱ درصد بیماران گروه درمان طبی و در ۳۰/۷ درصد بیماران گروه مداخله مشاهده شد. این یافتهٔ کاملاً معنی‌دار، بر علیه مداخلهٔ متداول در بیمارانی دلالت دارد که بدون خونریزی مراجعه می‌کنند، هرچند که اختلاف نظر دربارهٔ قابلیت تعمیم‌دهی این نتایج همچنان ادامه دارد.

ناهنجاری‌های عروقی، در اثر تخلیهٔ وریدی ناهنجار مغز، مخچه، یا ساقهٔ مغزی رخ می‌دهند. این ساختمان‌ها برخلاف AVMها، مجاری وریدی کارکردی هستند، و اهمیت بالینی اندکی دارند، و اگر به‌صورت تصادفی در بررسی‌های تصویربرداری از مغز مشاهده شوند، باید نادیده انگاشته شوند. برداشت این ناهنجاری‌ها به‌روش جراحی می‌تواند سبب خونریزی و انفارکتوس وریدی شود. ناهنجاری‌های وریدی ممکن است با ناهنجاری‌های کاورنو (ادامهٔ مطلب را ببینید) همراه باشند که البته با خطر خونریزی نیز همراه‌اند.

تلانژکتازی‌های مویرگی، ناهنجاری‌های مویرگی حقیقی هستند که اغلب شبکه‌های عروقی گسترده‌ای را در میان یک ساختمان مغزی تشکیل می‌دهند که از سایر جهات طبیعی است. پل مغزی و مادهٔ سفید عمقی مغزی، محل‌های رایج هستند، و این ناهنجاری‌های مویرگی را می‌توان در بیماران مبتلا به سندرم تلانژکتازی خونریزی‌دهندهٔ ارثی (اُسلر- رِندو- وِبر) مشاهده کرد. اگر هم خونریزی رخ دهد، به‌ندرت سبب ایجاد اثر توده‌ای یا علایم قابل‌ملاحظه‌ای می‌شود. هیچ‌گونه گزینهٔ درمانی در این میان وجود ندارد.

ضایعات عروقی اکتسابی

آنژیوم‌های کاورنو، کلافه‌هایی از سینوزوئیدهای مویرگی هستند که در داخل ساقهٔ مغزی و مادهٔ سفید عمقی نیمکرهٔ مغز تشکیل شده و هیچ‌گونه ساختمان عصبی طبیعی در حدفاصل آنها وجود ندارد. روند بیماریزایی این ضایعات، نامشخص است. آنژیوم‌های کاورنوی خانوادگی به چندین ژن مختلف نسبت داده شده‌اند: *KRIT1*، *CCM2*، و *PDCD10*. هر دو ژن *CCM2* و *KRIT1* در تشکیل عروق خونی نقش دارند، درحالی‌که ژن *PDCD10* نوعی ژن آپوپتوزی است. آنژیوم‌های کاورنو معمولاً قطری کمتر از ۱ سانتی‌متر داشته و اغلب با نوعی ناهنجاری وریدی همراه هستند. حجم خونریزی معمولاً اندک بوده، و تنها سبب ایجاد اثر توده‌ای اندکی می‌شود. خطر خونریزی برای ناهنجاری‌های کاورنوی منفرد، ۰/۷ تا ۱/۵ درصد در سال بوده و می‌تواند در بیماران دارای سابقهٔ ناهنجاری‌های متعدد یا خونریزی بالینی قبلی، بالاتر باشد. اگر این ناهنجاری در نزدیکی قشر مغز واقع باشد، ممکن است تشنج رخ دهد. برداشت ضایعه به‌روش جراحی سبب از بین رفتن خطر خونریزی شده و می‌تواند سبب کاهش خطر تشنج شود، ولی معمولاً فقط برای آن دسته از ناهنجاری‌ها نگه داشته می‌شود که در نزدیکی سطح مغز تشکیل می‌شوند. پرتودرمانی هیچ‌گونه تأثیر مفیدی را نشان نداده است.

فیستول‌های شریانی- وریدی سخت‌شامه‌ای، اتصالاتی اکتسابی هستند که معمولاً بین یک شریان سخت‌شامه‌ای به یک سینوس سخت‌شامه‌ای ایجاد می‌شوند. بیماران ممکن است از نوعی بروئی هم‌زمان با نبض در سر («وزوز نبض‌دار») و

سردرد شکایت کنند. بسته به شدت شنت، فشارهای وریدی ممکن است به‌قدری افزایش یابند که سبب ایسکمی قشر مغز یا هیپرتانسیون وریدی و خونریزی (به‌ویژه SAH) شوند. تکنیک‌های جراحی و درونAVM عروقی معمولاً با درمان قطعی همراه هستند. این فیستول‌ها ممکن است به‌دلیل تروما رخ دهند، ولی اکثر آنها نهان‌زاد هستند. بین این فیستول‌ها و ترومبوز سینوس سخت‌شامه‌ای رابطه‌ای وجود دارد. دیده شده است که فیستول‌ها ظرف مدت چند ماه تا چند سال پس از ترومبوز سینوس وریدی رخ می‌دهند، که نشان می‌دهد عوامل رگ‌زای آزاد شده از فرآیند ترومبوتیک، می‌توانند سبب تشکیل این اتصالات ناهنجار شوند. از سوی دیگر، فیستول‌های شریانی- وریدی سخت‌شامه‌ای می‌توانند سبب انسداد سینوس وریدی در گذر زمان شوند، که احتمالاً به‌دلیل فشار بالا و جریان بالای عبوری از میان یک ساختمان وریدی است.

۴۴۷ میگرن و سایر اختلالات سردردی اولیه

Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

اصول کلی مربوط به سردرد به‌عنوان نوعی علامت اصلی، در بخش‌های دیگر مورد بحث قرار گرفته‌اند (فصل ۲۱)؛ ما در این فصل، اختلالاتی را شرح خواهیم داد که در آنها، سردرد و علایم مرتبط در غیاب هرگونه علت درون‌زاد رخ می‌دهند. شایع‌ترین این اختلالات عبارت‌اند از میگرن، سردرد نوع تنشی، و سردردهای خودمختار سه‌قلو و از جمله سردرد خوشه‌ای؛ فهرست کامل این اختلالات به‌طور خلاصه در جدول ۱-۴۴۷ ارائه شده است.

میگرن

میگرن، که دومین علت شایع سردرد و شایع‌ترین علت مرتبط با سردرد و البته نورولوژیک کم‌توانی در سرتاسر جهان به‌شمار می‌رود، حدود ۱۵ درصد زنان و ۶ درصد مردان را در یک دورهٔ ۱ ساله مبتلا می‌سازد. میگرن معمولاً نوعی سردرد دوره‌ای است که با علایم خاصی مانند حساسیت به نور، صدا، یا حرکت همراه است؛ تهوع و استفراغ اغلب با این سردرد همراه هستند. یک تعریف مناسب برای میگرن عبارت است از سندرمی راجعه از سردرد همراه با سایر علایم اختلال عملکرد نورولوژیک با حالات ترکیبی مختلف (جدول ۲-۴۴۷). میگرن را اغلب می‌توان با استفاده از عوامل فعال‌کنندهٔ آن موسوم به *عوامل برانگیزاننده* شناسایی کرد.

مغز فرد مبتلا به میگرن، حساسیت ویژه‌ای نسبت به محرک‌های حسی و محیطی دارد؛ بیماران مستعد میگرن، به سهولت به محرک‌های حسی عادت نمی‌کنند. این حساسیت در زنان در طول چرخهٔ قاعدگی افزایش می‌یابد. سردرد می‌تواند در اثر عوامل برانگیزانندهٔ گوناگونی مانند نور خیره‌کننده، نور روشن، صدا، یا سایر تحریکات آوران؛ گرسنگی؛ یأس ناشی از استرس؛ فعالیت جسمانی؛ آب و هوای طوفانی یا تغییراتی در فشار بارومتری؛ نوسانات هورمونی در حین قاعدگی؛ خواب ناکافی یا اضافی؛ و الکل یا سایر تحریکات شیمیایی (مثلاً نیترات‌ها) آغاز شده یا تشدید شود. آگاهی از حساسیت بیمار نسبت به عوامل برانگیزانندهٔ خاص می‌تواند در تدوین راهبُردهای درمانی مشتمل بر ایجاد اصلاحاتی در سبک زندگی مفید واقع شود.

روند بیماریزایی حساسیت حسی وجه مشخصهٔ میگرن، احتمالاً در اثر اختلال عملکرد سیستم‌های کنترل حسی منوآمینرژیک ایجاد می‌شود که در ساقهٔ مغزی و هیپوتالاموس قرار دارند (شکل ۱-۴۴۷).

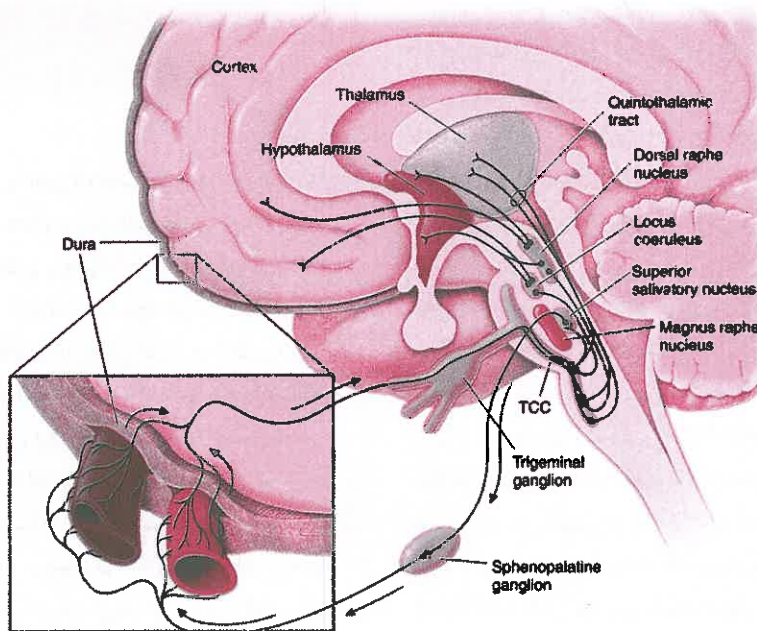
فعال‌شدن سلول‌های واقع در هستهٔ سه‌قلو، سبب آزادسازی نوروپپتیدهای فعال عروقی و به‌ویژه پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP) در پایانه‌های عروقی عصب سه‌قلو و در داخل هستهٔ سه‌قلو می‌شود. امروزه مشخص شده است که آنتاگونیست‌های گیرندهٔ CGRP، موسوم به *Lagepant*، در درمان حاد میگرن اثربخش هستند؛ ضمن آنکه آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی ضد CGRP نیز در دو کارآزمایی بالینی در مراحل اولیه اثربخش بوده‌اند. در دستگاه عصبی مرکزی، نورون‌های سه‌قلوی ردهٔ دوم از خط وسط عبور کرده و به‌سمت هسته‌های

جدول ۱-۴۴۷ اختلالات سردردی اولیه، اصلاح شده از طبقه‌بندی بین‌المللی اختلالات سردردی- III- بتا (کمیتهٔ طبقه‌بندی سردرد انجمن بین‌المللی سردرد، ۲۰۱۳)

۱. میگرن	۱-۱ میگرن بدون اورا ۱-۲ میگرن همراه با اورا ۱-۲-۱ میگرن همراه با اورای معمول ۱-۲-۱-۱ اورای معمول همراه با سردرد ۱-۲-۱-۲ اورای معمول بدون سردرد ۱-۲-۲ میگرن همراه با اورای ساقهٔ مغزی ۱-۲-۳ میگرن همی‌پلژیک ۱-۲-۳-۱ میگرن همی‌پلژیک خانوادگی ۱-۲-۳-۱-۱ میگرن همی‌پلژیک خانوادگی نوع ۱ ۱-۲-۳-۱-۲ میگرن همی‌پلژیک خانوادگی نوع ۲ ۱-۲-۳-۱-۳ میگرن همی‌پلژیک خانوادگی نوع ۳ ۱-۲-۳-۲ میگرن همی‌پلژیک تک‌گیر ۱-۲-۴ میگرن شبکیه‌ای ۱-۳ میگرن مزمن ۱-۴ عوارض میگرن ۱-۴-۱ استاتوس میگرنوزوس ۱-۴-۲ اورای پایدار بدون انفارکتوس ۱-۴-۳ انفارکتوس میگرنی ۱-۴-۴ تشنج برانگیخته شده در اثر اورای میگرن ۱-۵ میگرن محتمل ۱-۵-۱ میگرن محتمل بدون اورا ۱-۵-۲ میگرن محتمل همراه با اورا ۱-۶ سندرم‌های دوره‌ای که ممکن است با میگرن همراه باشند ۱-۶-۱ اختلال گوارشی راجعه ۱-۶-۱-۱ سندرم استفراغ چرخه‌ای ۱-۶-۱-۲ میگرن شکمی ۱-۶-۲ سرگیجهٔ حمله‌ای خوش‌خیم ۱-۶-۳ نورتی‌کولی حمله‌ای خوش‌خیم
۲. سردرد نوع تنشی	۲-۱ سردرد نوع تنشی دوره‌ای ناشایع ۲-۲ سردرد نوع تنشی دوره‌ای شایع ۲-۳ سردرد نوع تنشی مزمن
۳. سردردهای خودمختار سه‌قلو	۳-۱ سردرد خوشه‌ای ۳-۱-۱ سردرد خوشه‌ای دوره‌ای ۳-۱-۲ سردرد خوشه‌ای مزمن ۳-۲ همی‌کرانیای حمله‌ای ۳-۲-۱ همی‌کرانیای حمله‌ای دوره‌ای ۳-۲-۲ همی‌کرانیای حمله‌ای مزمن ۳-۳ حملات سردرد شبه‌نورالژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت ۳-۳-۱ حملات سردرد شبه‌نورالژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با پرخونی ملتحمه و اشک‌ریزش (SUNCT)

جدول ۱-۴۴۷ اختلالات سردردی اولیه، اصلاح شده از طبقه‌بندی بین‌المللی اختلالات سردردی- III- بتا (کمیتهٔ طبقه‌بندی سردرد انجمن بین‌المللی سردرد، ۲۰۱۳) ــــ ادامه

	۲-۳-۳ حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با علایم خودمختار جمجمه‌ای (SUNA)
	همی‌کرانیای مداوم
۴. سایر اختلالات سردردی اولیه	۱-۴ سردرد سرفه‌ای اولیه
	۲-۴ سردرد فعالیتی اولیه
	۳-۴ سردرد اولیهٔ همراه با فعالیت جنسی
	۴-۴ سردرد آسمان‌غرنبه‌ای اولیه
	۵-۴ سردرد ناشی از محرک سرد
	۱-۵-۴ سردرد منتسب به اعمال محرک سرد از خارج
	۲-۵-۴ سردرد منتسب به بلع یا استنشاق محرک سرد
	۶-۴ سردرد ناشی از فشار خارجی
	۱-۶-۴ سردرد ناشی از فشردگی خارجی
	۲-۶-۴ سردرد ناشی از کشش خارجی
	۷-۴ سردرد خنجری اولیه
	۸-۴ سردرد سکه‌ای
	۹-۴ سردرد مرتبط با خواب
	۱۰-۴ سردرد پایدار روزمرهٔ جدید (NDPH)



شکل ۱-۴۴۷ مسیرهای ساقهٔ مغزی که درون‌داد حسی را تنظیم می‌کنند. مسیر اصلی درد در میگرن، همانا درون‌داد عروقی- سه‌قلوی ورودی از عروق مننژ است که از عقدهٔ سه‌قلو عبور کرده و در مجموعهٔ سه‌قلویی- گردنی (TCC)، با نورون‌های ردهٔ دوم سیناپس می‌کند. این نورون‌ها نیز به‌نوبهٔ خود وارد مسیر کوئینتوتالامیک شده و پس از تقاطع در ساقهٔ مغزی، با نورون‌های واقع در تالاموس سیناپس می‌کنند. تنظیم مهم درون‌داد درد عروقی- سه‌قلو، از هستهٔ سجاف خلفی، لُکوس سورولئوس، و هستهٔ سجاف بزرگ حاصل می‌شود.

جدول ۲-۴۴۷ علایم همراه با حملات شدید میگرنی در ۵۰۰ بیمار

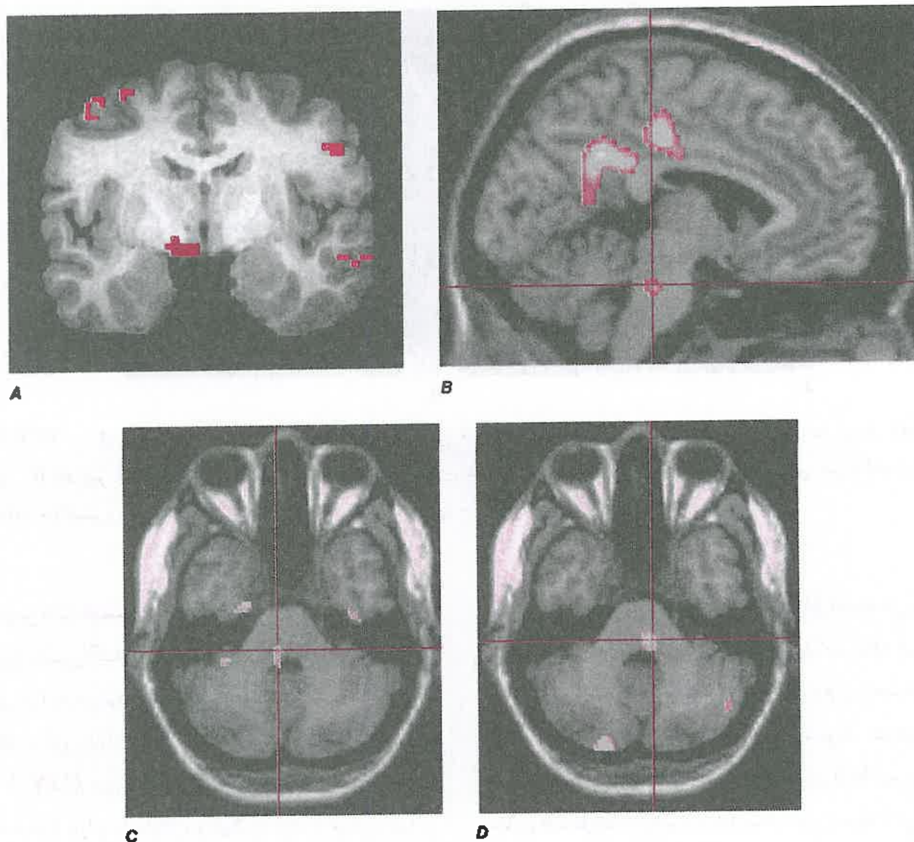
علامت	بیماران مبتلا، بر حسب درصد
تهوع	۸۷
هراس از نور	۸۲
سبکی سر	۷۲
حساسیت پوست سر به لمس	۶۵
استفراغ	۵۶
اختلالات بینایی	۳۶
پارستزی	۳۳
سرگیجه	۳۳
فتوبسی	۲۶
تغییر سطح هشیاری	۱۸
اسهال	۱۶
طیف‌های تقویت‌شده	۱۰
سنکوپ	۱۰
تشنج	۴
حالت سردرگمی	۴

شکمی- قاعده‌ای و خلفی تالاموس می‌روند تا مورد پردازش بیشتر قرار گیرند. به‌علاوه، رشته‌هایی نیز به مادهٔ خاکستری اطراف مجرای مرکزی و هیپوتالاموس نیز می‌روند که از آنجا، سیستم‌های نزولی دوطرفه سبب ایجاد اثرات ضد درد می‌شوند. سایر نواحی ساقهٔ مغزی که ممکن است در تنظیم نزولی درد سه‌قلو نقش داشته باشند، عبارت‌اند از هستهٔ لُکوس سورولئوس در پل مغزی و بخش فوقانی- شکمی- میانی بصل‌النخاع.

داده‌های فارماکولوژیک و سایر داده‌ها، به نقش نوعی عصب‌رسانه به‌نام ۵- هیدروکسی‌تریپتامین (5-HT؛ که سروتونین نیز نامیده می‌شود) در میگرن اشاره دارند. حدود ۶۰ سال پیش، مشخص شد که متی‌سرجید برخی از اثرات محیطی 5-HT را آنتاگونیزه می‌کند و لذا به‌عنوان نخستین دارویی معرفی شد که می‌تواند از حملات میگرن پیشگیری کند. *تریپتان‌ها* نیز برای تحریک انتخابی برخی گیرنده‌های خاص 5-HT طراحی شدند؛ در انسان حداقل ۱۴ گیرندهٔ 5-HT مختلف وجود دارد. تریپتان‌ها، آگونیست‌های قدرتمند گیرنده‌های 5-HT_{1B} و 5-HT_{1D} بوده، و برخی از آنها در محل گیرنده‌های 5-HT_{1F} نیز فعال هستند؛ آگونیست‌های انحصاری گیرنده‌های 5-HT_{1F}، *دیتان‌ها* نامیده می‌شوند. تریپتان‌ها علاوه بر انقباض عروق جمجمه‌ای، سبب توقف پیام‌رسانی در مسیرهای درد سیستم سه‌قلو (حداقل در هستهٔ دُمی سه‌قلو و تالاموس حسی سه‌قلو) شده، درحالی‌که *دیتان‌ها*، که امروزه اثربخشی آنها در میگرن حاد به‌طور قطعی به‌اثبات رسیده است، فقط در هدف‌های عصبی عمل می‌کنند. امروزه پژوهشگران با اشتیاق در جستجوی گسترهٔ جالب‌توجهی از هدف‌های عصبی هستند تا بتوانند در درمان حاد و پیشگیرانهٔ میگرن از آنها استفاده کنند.

داده‌های موجود، از نقش دوپامین در پاتوفیزیولوژی میگرن نیز حمایت می‌کنند. اکثر علایم میگرن را می‌توان با تحریک دوپامینرژیک القا کرد. به‌علاوه، در مبتلایان به میگرن، نوعی افزایش حساسیت گیرندهٔ دوپامینی وجود دارد، زیرا تجویز آگونیست‌های دوپامینرژیک با دوزهایی که بر افراد غیر مبتلا به میگرن تأثیری ندارند، سبب ایجاد خمیازه، تهوع، استفراغ، هیپوتانسیون، و سایر علایم حملهٔ میگرنی می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرندهٔ دوپامین، ترکیبات درمانی اثربخشی در میگرن هستند، به‌ویژه هنگامی که به‌صورت تزریقی یا هم‌زمان با سایر داروهای ضد میگرن تجویز می‌شوند. به‌علاوه، امروزه پژوهشگران با استفاده از تصویربرداری عملی نشان داده‌اند فعال‌شدن هیپوتالاموس در بخش قدامی‌تری از آنچه در سردرد خوشه‌ای مشاهده می‌شود، در مرحلهٔ پیش‌پایشی میگرن رخ می‌دهد، و همین امر می‌تواند کلیدی برای درک بخشی از نقش دوپامین در ایجاد این اختلال قلمداد شود.

ژن‌های میگرن که به‌دنبال مطالعهٔ خانواده‌های مبتلا به میگرن همی‌پلژیک خانوادگی (FHM) شناسایی شده‌اند، دخالت کانال‌های یونی را آشکار ساخته و حکایت از آن دارند که ایجاد تغییراتی در تحریک‌پذیری غشا می‌تواند فرد را مستعد میگرن سازد. امروزه مشخص شده است جهش‌های رخ داده در ژن *CACNA1A* کانال کلسیمی وابسته به‌ولتاژ نوع $Ca_v2.1$ (P/Q) سبب FHM 1 می‌شوند؛ این جهش مسئول ایجاد حدود ۵۰ درصد از FHMها است. جهش‌های رخ داده در ژن *ATP1A2* مربوط به Na^+-K^+ATPase، که FHM 2 نامیده می‌شود، مسئول ایجاد حدود ۲۰ درصد از FHMها هستند. جهش‌های رخ داده در ژن *SCN1A* کانال سدیمی وابسته به ولتاژ نورونی

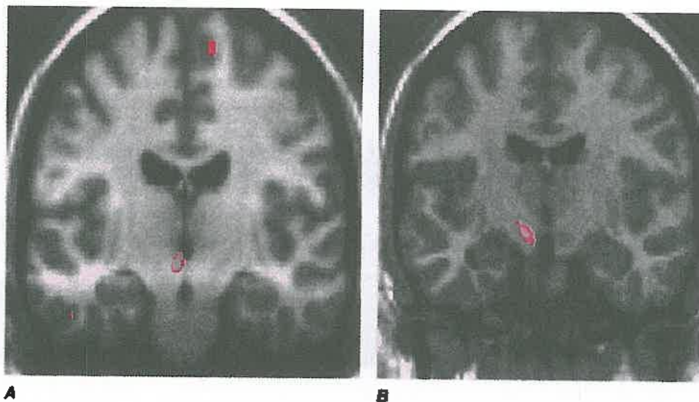


شکل ۲-۴۴۷ فعال‌سازی توسط توموگرافی با گسیل پوزیترون (PET) در میگرن. در حملات برانگیخته‌شده در مرحلهٔ پیش‌پایشی قبل از درد، فعال شدن هیپوتالاموس، بخش پشتی مغز میانی، و بخش پشتی- جانبی پل مغزی مشاهده می‌شود، درحالی‌که در حملات میگرن نیز همانند میگرن مزمن (که البته نشان داده نشده است)، فعال‌شدن بخش پشتی- جانبی پل مغزی ادامه می‌یابد. منطقهٔ پشتی- جانبی پل مغزی، که لُکوس سورولئوس نورآدرنرژیک را نیز شامل می‌شود، نقشی اساسی در بروز میگرن دارد. به‌علاوه، یک‌سمت بودن تغییرات در این ناحیه از ساقهٔ مغزی، با یک‌سمت بودن سردرد در میگرن همی‌کرانیال مطابقت دارد؛ اسکن‌های نشان داده شده در کادرهای C و D به‌ترتیب مربوط به بیماران دچار سردرد میگرنی حاد در سمت راست و سمت چپ هستند.

سبب ایجاد FHM 3 می‌شوند. تصویربرداری عصبی عملکردی نشان داده است که نواحی ساقهٔ مغز در میگرن (شکل ۲-٤٤٧) و ناحیهٔ مادهٔ خاکستری هیپوتالاموسی خلفی نزدیک به سلول‌های ضربان‌ساز شبانه‌روزی از هستهٔ فوق‌کیاسمایی در سردرد خوشه‌ای (شکل ۳-٤٤٧)، به‌احتمال بسیار به‌طور اختصاصی در سردرد اولیه دخیل هستند.

تشخیص و ویژگی‌های بالینی

معیارهای تشخیصی سردرد میگرنی در جدول ۳-٤٤٧ ارائه شده‌اند. برای تشخیص میگرن، وجود ظن بالا ضروری است؛ اورای میگرن، که شامل اختلالات بینایی همراه با نورهای چشمک‌زننده یا خطوط زیگزاگ متحرک در طول میدان بینایی و یا سایر علایم نورولوژیک است، فقط در ۲۰ تا ۲۵ درصد بیماران گزارش می‌شود. یادداشت روزانهٔ سردرد در اغلب موارد می‌تواند به تشخیص کمک کند؛ ضمن آنکه در ارزیابی کم‌توانی و فراوانی درمان برای حملات حاد نیز مفید خواهد بود. بیماران دچار دوره‌هایی از میگرن که به‌طور روزمره یا تقریباً روزمره رخ می‌دهند، به میگرن مزمن مبتلا هستند (به گفتار «سردرد



شکل ۳-۴۴۷ ***A*** فعال‌سازی مادهٔ خاکستری هیپوتالاموس خلفی توسط توموگرافی با گسیل پوزیترون در بیمار دچار سردرد خوشه‌ای. ***B*** تصویر MRI به‌روش T1 و با قدرت تفکیک بالای تهیه شده با استفاده از مُرفومتری مبتنی بر وُکسل، افزایش فعالیت مادهٔ خاکستری را نشان می‌دهد که در همان سمت درد در بیمار دچار سردرد خوشه‌ای قرار دارد.

روزمرهٔ مزمن» در **فصل ۲۱** رجوع کنید). میگرن را باید از سردرد نوع تنشی (که در ادامه شرح داده خواهد شد) که شایع‌ترین سندرم سردرد اولیهٔ مشاهده شده در جمعیت است، افتراق داد. میگرن دارای چندین شکل است که تعریف شده‌اند **(جدول ۱-۴۴۷)**: مهم‌ترین شکل‌های میگرن عبارت‌اند از میگرن همراه با اورا و بدون آن، و میگرن مزمن؛ میگرن مزمن حداقل ۱۵ روز در ماه رخ می‌دهد. *میگرن در پایه‌ای‌ترین سطح‌اش، سردردی با علایم همراه است، و سردرد نوع تنشی، سردردی بدون علایم همراه است. اکثر بیماران دچار سردرد ناتوان‌کننده، احتمالاً به میگرن مبتلا هستند.*

بیماران مبتلا به میگرن بدون سردرد (اورای بارز بدون سردرد، ۱,۲,۱,۲ در **جدول ۱-۴۴۷**)، علایم نورولوژیک راجعه‌ای را اغلب به‌همراه تهوع یا استفراغ تجربه می‌کنند، ولی با سردرد ندارند یا سردردی مختصر دارند. سرگیجه می‌تواند بارز باشد؛ برآورد شده است که در یک سوم از بیمارانی که با شکایت سرگیجه یا گیجی ارجاع می‌شوند، تشخیص اولیهٔ میگرن مطرح است. اورای میگرن می‌تواند با علایم بارز ساقهٔ مغزی همراه باشد، و امروزه عبارت *میگرن همراه با اورای ساقهٔ مغزی*، جایگزین عبارات *میگرن شریان قاعده‌ای* و *میگرن نوع قاعده‌ای* شده است **(جدول ۱-۴۴۷)**.

جدول ۳-۴۴۷	معیارهای تشخیصی ساده برای میگرن
حملات مکرر سردرد به‌مدت ۴ تا ۷۲ ساعت در بیمارانی با معاینهٔ فیزیکی طبیعی، بدون هیچ علت منطقی دیگر برای سردرد، و:	
حداقل ۲ علامت از علایم زیر:	به‌علاوهٔ حداقل ۱ علامت از علایم زیر:
درد یک‌طرفه	تهوع/ استفراغ
درد ضربان‌دار	هراس از نور و هراس از صدا
تشدید در اثر حرکت	
شدت متوسط یا شدید	

درمان سردرد میگرنی

هنگامی که تشخیص میگرن قطعی شد، ارزیابی شدت بیماری و میزان کم‌توانی بیمار مهم است. «امتیاز ارزیابی کم‌توانی میگرن» (MIDAS)، ابزاری است که کاملاً اعتباریابی شده و استفاده از آن آسان است **(جدول ۴-۴۴۷)**.

آموزش بیمار، از جنبه‌های مهم درمان میگرن است. اطلاعات مورد نیاز بیماران، در پایگاه‌های اینترنتی مانند *www.achenet.org* که همان پایگاه اینترنتی انجمن آموزش سردرد آمریکا (ACHE) به‌شمار می‌رود، قابل دسترس است. بهتر است بیماران درک کنند که اولاً میگرن، نوعی استعداد ارثی به سردرد است؛ ثانیاً میگرن را می‌توان با داروها و ایجاد اصلاحاتی در سبک زندگی، تعدیل و کنترل کرد ولی نمی‌توان آن را ریشه‌کن نمود؛

پرسشنامهٔ MIDAS

دستورالعمل: لطفاً به پرسش‌های زیر دربارهٔ تمامی سردردهایی که در طول ۳ ماه گذشته داشته‌اید، پاسخ دهید. اگر فعالیت مورد نظر را در ۳ ماه گذشته انجام نداده‌اید، عدد صفر را قرار دهید.

۱. در ۳ ماه گذشته، چند روز را به‌دلیل سردردهای‌تان، از محل کار یا تحصیل غیبت داشته‌اید؟ .... ______ روز

۲. در ۳ ماه گذشته، بهره‌وری شما در محل کار یا تحصیل در چند روز به‌دلیل سردردهای‌تان حداقل ۵۰ درصد کاهش یافته بود *(روزهایی که در پرسش ۱ ذکر کرده بودید و در آنها از محل کار یا تحصیل غیبت داشته‌اید را به‌حساب نیاورید)*؟ .... ______ روز

۳. در ۳ ماه گذشته، چند روز به‌دلیل سردردهای‌تان، کارهای منزل را انجام نداده‌اید؟ .... ______ روز

۴. در ۳ ماه گذشته، بهره‌وری شما در انجام کارهای منزل در چند روز به‌دلیل سردردهای‌تان حداقل ۵۰ درصد کاهش یافته بود *(روزهایی که در پرسش ۳ ذکر کرده بودید و در آنها کارهای منزل را انجام نداده‌اید را به‌حساب نیاورید)*؟ .... ______ روز

۵. در ۳ ماه گذشته، چند روز به‌دلیل سردردهای‌تان، فعالیت‌های خانوادگی یا اجتماعی یا تفریحی را از دست داده‌اید؟ .... ______ روز

الف. در ۳ ماه گذشته، چند روز سردرد داشته‌اید؟ (اگر سردرد بیش از یک روز ادامه داشته است، هر روز آن را به‌حساب آورید.) .... ______ روز

ب. در مقیاسی از صفر تا ۱۰، این سردردها تا چه حد دردناک بوده‌اند؟ (که در آن، صفر به‌معنی بدون وجود هیچ‌گونه درد، و ۱۰ یعنی بدترین درد ممکن.) .... ______

*امتیاز ارزیابی کم‌توانی میگرن

(برای محاسبهٔ امتیاز MIDAS از پرسش‌های ۱ تا ۵ استفاده می‌شود.)

درجهٔ I ــ کم‌توانی حداقل یا ناشایع: ۵-۰

درجهٔ II ــ کم‌توانی خفیف یا ناشایع: ۱۰-۶

درجهٔ III ــ کم‌توانی متوسط: ۲۰-۱۱

درجهٔ IV ــ کم‌توانی شدید: بیش از ۲۰

شکل ۴-۴۴۷ پرسشنامهٔ «امتیاز ارزیابی کم‌توانی میگرن» (MIDAS).

و ثالثاً به‌استثنای برخی موارد در زنانی که تحت‌درمان با داروهای ضدبارداری یا استروژن‌های خوراکی قرار دارند، میگرن با بیماری‌های جدی یا مهلک همراه نیست.

درمان غیر دارویی

میگرن را می‌توان با استفاده از انواع گوناگونی از رویکردهای غیر دارویی، در اغلب موارد تا حدی درمان کرد. در اکثر بیماران، شناسایی و پرهیز از عوامل برانگیزانندهٔ خاص سردرد مفید واقع می‌شود. سبک زندگی تنظیم‌شده نیز در این میان مؤثر است، که مواردی چون مصرف رژیم غذایی سالم، ورزش منظم، الگوهای منظم خواب، پرهیز از الکل و کافئین بیش از حد، و پرهیز از تغییرات حاد در سطح استرس (و به‌ویژه آگاهی از اثر مأیوس‌کنندهٔ میگرن) را دربرمی‌گیرد.

اقداماتی که برای یک فرد خاص مفید واقع می‌شوند، باید به‌طور متداول مورد استفاده قرار گیرند، زیرا رویکردی ساده و مقرون‌به‌صرفه برای درمان

میگرن قلمداد می‌شوند. بیماران مبتلا به میگرن، با استرس بیشتری در مقایسه با افراد بدون سردرد مواجه نیستند؛ بلکه به‌نظر می‌رسد پاسخ‌دهی بیش از حد آنان نسبت به تغییرات ایجاد شده در استرس است که در این میان نقش دارد. از آنجایی‌که استرس‌های زندگی روزمره را نمی‌توان حذف کرد، کاستن از پاسخ فرد به استرس از طریق تکنیک‌های گوناگون، برای بسیاری از بیماران مفید خواهد بود. از جملهٔ این موارد می‌توان به یوگا، مراقبهٔ ماوراء الطبیعه، خواب‌واره، و تکنیک‌های شرطی‌سازی مانند بازخورد زیستی اشاره کرد. برای اکثر بیماران، این رویکرد در بهترین حالت ممکن، نوعی کمک به درمان دارویی است. بعید است که اقدامات غیر دارویی بتوانند از تمامی حملات میگرنی پیشگیری کنند. اگر این اقدامات نتوانند از بروز حمله پیشگیری کنند، آنگاه استفاده از رویکردهای دارویی برای قطع حمله ضروری خواهد بود.

درمان‌های حملهٔ حاد برای میگرن

اساس درمان دارویی، استفادهٔ خردمندانه از یک یا چند قلم از داروهای پرشماری است که در درمان میگرن مؤثر هستند (جدول ۴-۴۴۷). انتخاب رژیم دارویی بهینه برای هر بیمار خاص، به چند عامل بستگی دارد که مهم‌ترین آنها، شدت حمله است. حملات خفیف میگرن را معمولاً می‌توان با داروهای خوراکی درمان کرد؛ میزان اثربخشی متوسط این داروها ۵۰ تا ۷۰ درصد است. حملات شدید میگرن ممکن است به درمان تزریقی نیاز داشته باشند. اکثر داروهای مؤثر در درمان میگرن، عضو یکی از سه دستهٔ دارویی اصلی زیر هستند: داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی؛ آگونیست‌های گیرندهٔ $5\text{-}HT_{1B/1D}$ و آنتاگونیست‌های گیرندهٔ دوپامین.

به‌طور کلی، دوز کافی از هر دارویی که انتخاب می‌شود، باید در اولین فرصت ممکن پس از آغاز حمله مورد استفاده قرار گیرد. اگر داروی بیشتری ظرف مدت ۶۰ دقیقه به‌دلیل بازگشت علایم یا برطرف‌نشدن آنها لازم باشد، دوز اولیه باید برای حملات بعدی افزایش یافته و یا دستهٔ دارویی متفاوتی به‌عنوان درمان خط اول آزمایش شود. درمان میگرن باید بسته به هر فرد تعیین شود؛ توصیهٔ رویکردی استاندارد برای تمامی بیماران، غیر ممکن است. ممکن است لازم باشد یک رژیم درمانی خاص به‌طور پیوسته پالایش شود تا رژیمی شناسایی گردد که تسکینی سریع، کامل، و پایدار را با حداقل عوارض جانبی، برای بیمار به‌ارمغان آورد (جدول ۵-۴۴۷).

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDها)

NSAIDها می‌توانند هم شدت و هم طول مدت حملهٔ میگرنی را به‌میزان چشمگیری کاهش دهند (جدول ۴-۴۴۷). آنچه مسلم است، بسیاری از بیماران مبتلا به میگرن تشخیص‌داده نشده نیز خوددرمانی با NSAIDهای بدون نیاز به نسخهٔ پزشک را انجام می‌دهند. اتفاق نظر کلی این است که NSAIDها هنگامی بیشترین اثربخشی را دارند که در اوایل حملهٔ میگرن مصرف شوند. مع‌هذا، در حملات میگرنی متوسط یا شدید، اثربخشی این ترکیبات در درمان میگرن معمولاً کمتر از حد بهینه است. ترکیب استامینوفن، آسپیرین، و کافئین از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) برای درمان میگرن خفیف تا متوسط به‌تأیید رسیده است. پژوهشگران نشان داده‌اند که ترکیب آسپیرین و متوکلوپرامید با یک دوز واحد سوماتریپتان خوراکی مشابه است. عوارض جانبی مهم NSAIDها عبارت‌اند از سوء هاضمه و تحریک گوارشی.

آگونیست‌های گیرندهٔ $5\text{-}HT_{1B/1D}$

خوراکی تحریک گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1B/1D}$ می‌تواند حملهٔ حاد میگرنی را متوقف سازد. ارگوتامین و دی‌هیدروارگوتامین، آگونیست‌های غیر انتخابی گیرندهٔ $5\text{-}HT_{1B/1D}$ هستند، درحالی‌که تریپتان‌ها، آگونیست‌های انتخابی این گیرنده‌ها به‌شمار می‌روند. امروزه انواع گوناگونی از آگونیست‌های گیرندهٔ $5\text{-}HT_{1B/1D}$ یعنی سوماتریپتان، آلموتریپتان، اِلتریپتان، فرووا‌تریپتان، ناراتریپتان، ریزاتریپتان، و زولمی‌تریپتان، برای درمان میگرن در دسترس هستند.

هر یک از داروهای دستهٔ تریپتان، دارای خواص

جدول ۴-۴۴۷ درمان میگرن حاد

دارو	نام تجاری	دوز
ضد دردهای ساده		
استامینوفن، آسپیرین، کافئین	اکسدرین، میگرن	دو قرص یا کپلت هر ۶ ساعت (حداکثر ۸ عدد در روز)
NSAIDها		
ناپروکسن	آلیو، آناپروکس، ژنریک	۵۵۰-۲۲۰mg خوراکی، سه بار در روز
ایبوپروفن	ادویل، موترین، نوپرین، ژنریک	۴۰۰mg خوراکی، هر ۳ تا ۴ ساعت
اسید تولفنامیک	کلوتام راپید	۲۰۰mg خوراکی؛ می‌توان پس از ۲-۱ ساعت، یک نوبت تکرار کرد
دیکلوفناک پتاسیم	کامبیا	۵۰mg خوراکی با آب
آنتاگونیست‌های گیرندهٔ $5\text{-}HT_1$		
خوراکی		
ارگوتامین ۱mg ، کافئین ۱۰۰mg	کافرگوت	یک یا دو قرص در آغاز، سپس یک قرص هر نیم‌ساعت (حداکثر ۶ قرص در روز، ۱۰ قرص در هفته)
ناراتریپتان	آمرژ	قرص ۲/۵ میلی‌گرمی در آغاز؛ می‌توان یک نوبت پس از ۴ ساعت تکرار کرد
ریزاتریپتان	ماگزالت ماگزالت- MLT	قرص ۱۰-۵ میلی‌گرمی در آغاز؛ می‌توان پس از ۲ ساعت تکرار کرد (حداکثر ۳۰mg در روز)
سوماتریپتان	ایمیترکس	قرص ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرمی در آغاز؛ می‌توان پس از ۲ ساعت تکرار کرد (حداکثر ۲۰۰mg در روز)
فرovاتریپتان	فرووا	قرص ۲/۵ میلی‌گرمی در آغاز؛ می‌توان پس از ۲ ساعت تکرار کرد (حداکثر ۵mg در روز)
آلموتریپتان	آکسرت	قرص ۱۲/۵ میلی‌گرمی در آغاز؛ می‌توان پس از ۲ ساعت تکرار کرد (حداکثر ۲۵ میلی‌گرم در روز)
اِلتریپتان	رلپاکس	۴۰ یا ۸۰ میلی‌گرم
زولمی‌تریپتان	زومیگ زومیگ رأپیملت	قرص ۲/۵ میلی‌گرمی در آغاز؛ می‌توان پس از ۲ ساعت تکرار کرد (حداکثر ۱۰ میلی‌گرم در روز)
داخل بینی		
دی‌هیدروارگوتامین	اسپری بینی میگرانال	پیش از استفاده از اسپری بینی، پمپ را باید ۴ مرتبه فشار داد؛ ۱ اسپری (۰/۵mg) استفاده شده، و پس از ۱۵ دقیقه اسپری دوم استفاده می‌شود
سوماتریپتان	اسپری بینی ایمیترکس	۲۰-۵mg اسپری داخل‌بینی به‌صورت ۴ اسپری ۵ میلی‌گرمی یا یک اسپری واحد ۲۰ میلی‌گرمی (می‌توان یک نوبت پس از ۲ ساعت تکرار کرد، ولی دوز مصرفی نباید از ۴۰mg در روز تجاوز کند)
زولمی‌تریپتان	زومیگ	۵mg اسپری داخل‌بینی به‌صورت یک اسپری (می‌توان یک نوبت پس از ۲ ساعت تکرار کرد، ولی دوز مصرفی نباید از ۱۰mg در روز تجاوز کند)

جدول ۴-۴۴۷ درمان میگرن حاد ـــ ادامه

دارو	نام تجاری	دوز
تزریقی		
دی‌هیدروارگوتامین	DHE-45	1mg وریدی، عضلانی، یا زیرجلدی در آغاز و هر ۱ ساعت (حداکثر 3mg در روز، 6mg در هفته)
سوماتریپتان	تزریق ایمیترکس آلسوما سوماول دوزپرو	6mg زیرجلدی در آغاز (می‌توان یک نوبت پس از ۱ ساعت و حداکثر تا ۲ دوز در ۲۴ ساعت تکرار کرد)
آنتاگونیست‌های گیرندهٔ دوپامین		
خوراکی		
متوکلوپرامید	رگلان،* ژنریک*	5-10mg در روز
پروکلرپرازین	کومپازین،* ژنریک*	25mg-در روز
تزریقی		
کلرپرومازین	ژنریک*	0/1mg/kg وریدی با سرعت ۲ میلی‌گرم در دقیقه؛ حداکثر ۳۵ میلی‌گرم در روز
متوکلوپرامید	رگلان،* ژنریک	۱۰ میلی‌گرم وریدی
پروکلرپرازین	کومپازین،* ژنریک*	۱۰ میلی‌گرم وریدی
غیره		
خوراکی		
استامینوفن، 325mg، به‌علاوهٔ دی‌کلرافنازون، 100mg، به‌علاوهٔ ایزومتپتین، 65mg	میدرین، ژنریک	دو کپسول در آغاز و سپس ۱ کپسول هر ۱ ساعت (حداکثر ۵ کپسول)
داخل بینی		
بوتورفانول	ژنریک	1mg (۱ اسپری در هر سوراخ بینی)، می‌توان در صورت لزوم پس از ۱ تا ۲ ساعت تکرار کرد
تزریقی		
اوپیوئیدها	ژنریک*	با فرآورده‌ها و دوزهای متعدد؛ جدول ۱-۱۸ کتاب هاریسون را ببینید.

* تمامی داروها اختصاصا از سوی FDA برای میگرن توصیه نشده‌اند. باید از دستورالعمل‌ها و مقررات مراکز مربوطه استفاده شود.

تذکر: داروهای ضد تهوع (مانند دومپریدون، ۱۰ میلی‌گرم یا اوندانسترون، ۴ یا ۸ میلی‌گرم) یا پروکینتیک‌ها (مانند متوکلوپرامید، ۱۰ میلی‌گرم) گاهی داروهای کمکی مفیدی هستند.

علایم اختصاری: 5-HT، ۵- هیدروکسی‌تریپتامین؛ NSAIDها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی.

فارماکولوژیک مشابه بوده ولی از نظر اثربخشی بالینی، اندکی متفاوت هستند. ریزاتریپتان و اِلتریپتان اثربخش‌ترین تریپتان‌هایی هستند که هم‌اکنون در ایالات متحده در دسترس قرار دارند. سوماتریپتان و زولمی‌تریپتان دارای میزان اثربخشی و مدت زمان شروع اثر یکسانی بوده، و این مزیت را دارند که فرمولاسیون‌های متعددی داشته، درحالی‌که آلموتریپتان میزان اثربخشی مشابهی با سوماتریپتان داشته و بهتر تحمل می‌شود، و فرووآتریپتان و ناراتریپتان شروع اثر آهسته‌تری داشته و بهتر تحمل می‌شوند. به‌نظر می‌رسد

جدول ۵-۴۴۷ طبقه‌بندی بالینی درمان‌های میگرن اختصاصی حاد

وضعیت بالینی	گزینه‌های درمانی
عدم تأثیر NSAIDها/ ضد دردها	**خط اول** سوماتریپتان ۵۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرم خوراکی آلموتریپتان ۱۲/۵ میلی‌گرم خوراکی ریزاتریپتان ۱۰ میلی‌گرم خوراکی اِلتریپتان ۴۰ میلی‌گرم خوراکی زولمی‌تریپتان ۲/۵ میلی‌گرم خوراکی **تأثیر آهسته‌تر/ قابلیت تحمل بهتر** ناراتریپتان ۲/۵ میلی‌گرم خوراکی فرووا‌تریپتان ۲/۵ میلی‌گرم خوراکی **سردرد ناشایع** ارگوتامین/ کافئین ۲-۱/۱۰۰ میلی‌گرم خوراکی اسپری بینی دی‌هیدروارگوتامین ۲ میلی‌گرم
تهوع زودرس یا مشکلاتی در مصرف قرص	زولمی‌تریپتان ۵ میلی‌گرم اسپری بینی سوماتریپتان ۵ میلی‌گرم اسپری بینی ریزاتریپتان ۱۰ میلی‌گرم ویفر MLT
عود سردرد	ارگوتامین ۲ میلی‌گرم (بیشترین اثر به‌صورت رکتال/ معمولاً با کافئین) ناراتریپتان ۲/۵ میلی‌گرم خوراکی آلموتریپتان ۱۲/۵ میلی‌گرم خوراکی اِلتریپتان ۴۰ میلی‌گرم
مشکلاتی در تحمل درمان‌های حاد	ناراتریپتان ۲/۵ میلی‌گرم آلموتریپتان ۱۲/۵ میلی‌گرم
استفراغ زودرس	زولمی‌تریپتان ۵ میلی‌گرم اسپری بینی سوماتریپتان ۲۵ میلی‌گرم رکتال سوماتریپتان ۶ میلی‌گرم زیرجلدی
سردرد ناشی از قاعدگی	**پیشگیری** ارگوتامین خوراکی در هنگام شب چسب‌های استروژن **درمان** تریپتان‌ها اسپری بینی دی‌هیدروارگوتامین
علایمی که بسیار به‌سرعت ایجاد می‌شوند	زولمی‌تریپتان ۵ میلی‌گرم اسپری بینی سوماتریپتان ۶ میلی‌گرم زیرجلدی دی‌هیدروارگوتامین ۱ میلی‌گرم عضلانی

علامت اختصاری: NSAIDها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی.

اثربخشی بالینی بیشتر با t_{max} (مدت زمان لازم برای رسیدن به بالاترین سطح پلاسمایی) مرتبط باشد تا با قدرت، نیمه‌عمر، یا فراهم‌زیستی. این یافته، با داده‌های فراوانی مطابقت دارد که نشان می‌دهند ضد دردهای سریع‌الاثرتر، از اثربخشی بیشتری در مقایسه با ترکیبات آهسته‌اثرتر برخوردار هستند.

متأسفانه، تک‌درمانی با آگونیست انتخابی و خوراکی گیرندهٔ $5\text{-}HT_{1B/1D}$ سبب بهبود سریع، پایدار، و کامل میگرن در تمامی بیماران نمی‌شود. تریپتان‌ها معمولاً در میگرن همراه با اورا اثربخش نیستند، مگر آنکه پس از تکمیل اورا و آغاز سردرد تجویز شوند. عوارض جانبی، شایع ولی اغلب خفیف و گذرا هستند. به‌علاوه، آگونیست‌های گیرندهٔ $5\text{-}HT_{1B/1D}$ در افراد دارای سابقهٔ بیماری قلبی- عروقی و عروقی مغزی منع مصرف دارند. عود سردرد، ظرف دورهٔ زمانی معمول یک حمله، از دیگر محدودیت‌های مهم مصرف تریپتان بوده و در اکثر بیماران حداقل گهگاه رخ می‌دهد. شواهد به‌دست آمده از کارآزمایی‌های شاهددار تصادفی نشان می‌دهند که تجویز هم‌زمان نوعی NSAID طولانی‌اثرتر، یعنی ناپروکسن با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به‌همراه سوماتریپتان، سبب تقویت اثر اولیهٔ سوماتریپتان شده و مهم‌تر آنکه سبب کاهش میزان عود سردرد می‌شود.

فرآورده‌های ارگوتامین، روشی غیر انتخابی برای تحریک گیرنده‌های $5\text{-}HT_1$ به‌شمار می‌روند. در این میان باید دوزی از ارگوتامین را پیدا کرد که سبب ایجاد تهوع نشود، زیرا دوزی که سبب ایجاد تهوع شود، بسیار بالا بوده و می‌تواند موجب تشدید سردرد گردد. به‌استثنای فرمولاسیون زیرجلدی ارگوتامین، فرمولاسیون‌های خوراکی ارگوتامین حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم کافئین (از نظر تئوری برای افزایش جذب ارگوتامین و احتمالاً افزایش فعالیت ضد درد اضافه) نیز هستند. دوز میانگین ارگوتامین برای حملهٔ میگرن معادل ۲ میلی‌گرم است. از آنجایی که مطالعات بالینی دال بر اثربخشی ارگوتامین در میگرن، پیش از روش‌شناسی‌های کارآزمایی بالینی مورد استفاده با تریپتان‌ها انجام گرفته‌اند، ارزیابی اثربخشی بالینی ارگوتامین در مقایسه با تریپتان‌ها دشوار است. به‌طور کلی، به‌نظر می‌رسد که ارگوتامین با میزان بروز بسیار بالاتری از تهوع در مقایسه با تریپتان‌ها برخوردار بوده، ولی با عود کمتر سردرد همراه است.

داخل بینی فرمولاسیون‌های داخل بینی دی‌هیدروارگوتامین (میگرانال)، زولمی‌تریپتان (زومیگ داخل بینی)، یا سوماتریپتان می‌توانند در بیمارانی مفید باشند که نیازمند تجویز غیر خوراکی هستند. اسپری‌های بینی ظرف مدت ۶۰-۳۰ دقیقه، سطوح خونی قابل‌ملاحظه‌ای را فراهم می‌آورند. اگرچه به‌لحاظ تئوری، اسپری‌های بینی ممکن است تسکینی سریع‌تر و اثربخش‌تر در مقایسه با فرمولاسیون‌های خوراکی را برای حملهٔ میگرن فراهم آورند، ولی اثربخشی گزارش‌شدهٔ آنها تقریباً ۶۰-۵۰ درصد است. مطالعات انجام شده بر روی یک فرمولاسیون استنشاقی جدید دی‌هیدروارگوتامین نشان می‌دهند که مشکلات جذب آن را می‌توان برطرف کرد تا هم اثر آن به‌سرعت شروع شود و هم قابلیت تحمل مطلوبی داشته باشد.

تزریقی تجویز داروها به‌صورت تزریقی، مانند دی‌هیدروارگوتامین و سوماتریپتان، از سوی FDA برای تسکین سریع حملهٔ میگرن به‌تأیید رسیده است. اوج سطوح پلاسمایی دی‌هیدروارگوتامین ۳ دقیقه پس از تجویز دوز وریدی و ۳۰ دقیقه پس از تجویز دوز عضلانی و ۴۵ دقیقه پس از تجویز دوز زیرجلدی حاصل می‌شود. اگر حمله هنوز به اوج خود نرسیده باشد، تجویز زیرجلدی یا عضلانی ۱ میلی‌گرم دی‌هیدروارگوتامین برای حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران کافی است. سوماتریپتان، ۶-۴ میلی‌گرم زیرجلدی، در قریب به ۸۰-۵۰ درصد بیماران اثربخش بوده و امروزه می‌توان آن را با استفاده از نوعی ابزار بدون سوزن تجویز کرد.

آنتاگونیست‌های گیرندهٔ دوپامین

خوراکی آنتاگونیست‌های خوراکی گیرندهٔ دوپامین را می‌توان نوعی درمان کمکی در میگرن قلمداد کرد. جذب دارو در حین حملهٔ میگرن مختل می‌شود، زیرا

تحرک دستگاه گوارش کاهش می‌یابد. تأخیر در جذب حتی در غیاب تهوع نیز رخ داده و با شدت حمله (و نه طول مدت آن) مرتبط است. بنابراین، هنگامی که NSAIDها و/ یا ترکیبات تریپتان مؤثر نباشند، افزودن نوعی آنتاگونیست گیرندهٔ دوپامین مانند متوکلوپرامید، ۱۰ میلی‌گرم یا دومپریدون، ۱۰ میلی‌گرم (که در ایالات متحده در دسترس نیست) را باید درنظر داشت تا جذب معدی آنها افزایش یابد. به‌علاوه، آنتاگونیست‌های گیرندهٔ دوپامین سبب کاهش تهوع/ استفراغ شده و تحرک طبیعی معده را به‌حالت طبیعی بازمی‌گردانند.

تزریقی آنتاگونیست‌های تزریقی گیرندهٔ دوپامین (مانند کلرپرومازین، پروکلرپرازین، متوکلوپرامید) نیز می‌توانند تسکین حاد و قابل‌ملاحظهٔ میگرن را فراهم آورند، و از آنها می‌توان به‌صورت ترکیب با آگونیست‌های تزریقی گیرندهٔ $5\text{-}HT_{1B/1D}$ استفاده کرد. یک پروتکل وریدی رایج برای درمان میگرن شدید عبارت است از تجویز مخلوطی از ۵ میلی‌گرم پروکلرپرازین و ۰/۵ میلی‌گرم دی‌هیدروارگوتامین ظرف مدت ۲ دقیقه.

سایر داروها برای میگرن حاد

خوراکی ترکیب استامینوفن، دی‌کلرالوفنازون، و ایزومتپتن، یک یا دو کپسول، از سوی FDA در درمان میگرن «احتمالاً» اثربخش قلمداد شده است. از آنجایی که مطالعات بالینی دال بر اثربخشی این ضد درد ترکیبی در میگرن، پیش از روش‌شناسی‌های کارآزمایی بالینی مورد استفاده با تریپتان‌ها انجام گرفته‌اند، مقایسهٔ اثربخشی این ترکیب مقلد سمپاتیک با سایر ترکیبات دشوار است.

داخل بینی یک فرآوردهٔ داخل بینی از بوتورفانول برای درمان درد حاد در دسترس است. استفاده از بوتورفانول داخل بینی نیز همانند تمامی اوپیوئیدها، نقش اندکی در درمان میگرن دارد.

تزریقی اوپیوئیدها اثربخشی اندکی در درمان حاد میگرن دارند. برای مثال، مپریدین وریدی (۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم) به‌طور شایع در بخش اورژانس تجویز می‌شود. این رژیم درمانی از آن جهت «مؤثر است» که درد میگرن را برطرف می‌سازد. مع‌هذا، این رژیم مشخصاً برای بیماران دچار سردرد راجعه کمتر از حد بهینه است. اوپیوئیدها سازوکار زمینه‌ای سردرد را درمان نکرده، بلکه به‌نحوی عمل می‌کنند که حس درد را تغییر می‌دهند، و شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مصرف آنها می‌تواند احتمال پاسخ به تریپتان‌ها در آینده را کاهش دهد. به‌علاوه، در بیمارانی که اوپیوئیدهای خوراکی مانند اکسی‌کودون و هیدروکودون مصرف می‌کنند، عادت کردن یا اعتیاد می‌تواند سبب ایجاد سردرگمی در درمان میگرن شود. اشتیاق شدید نسبت به اوپیوئید و/ یا محرومیت از آن می‌تواند سبب تشدید و تخفیف میگرن شود. بنابراین، توصیه می‌شود که مصرف اوپیوئید در میگرن به بیمارانی محدود شود که دچار سردردهای شدید ولی ناشایعی هستند که به سایر رویکردهای دارویی پاسخ نمی‌دهند یا دارای منع مصرفی برای سایر درمان‌ها هستند.

سردرد ناشی از مصرف بیش از حد دارو

داروهای حملهٔ حاد، به‌ویژه ضد دردهای ترکیبی حاوی باربیتورات یا اوپیوئید، می‌توانند فراوانی سردرد را افزایش داده و نوعی حالت سردرد روزمره یا تقریباً روزمرهٔ مقاوم به‌نام *سردرد ناشی از مصرف بیش از حد دارو* را ایجاد کنند. این وضعیت، احتمالاً یک مقولهٔ سردردی مجزا نبوده، بلکه نوعی واکنش بیمار مبتلا به میگرن به نوعی داروی خاص است. آن دسته از بیماران دچار میگرن که حداقل دو سردرد در طول هفته را تجربه می‌کنند، باید در مصرف مکرر ضد دردها احتیاط پیشه کنند (به گفتار «سردرد روزمرهٔ مزمن» در فصل ۲۱ رجوع کنید).

درمان‌های پیشگیرانه برای میگرن

بیمارانی که فراوانی حملات میگرن در آنها افزایش می‌یابد و یا دچار حملاتی می‌شوند که یا به درمان‌های

متوقف‌کننده پاسخ نمی‌دهند یا پاسخ ضعیفی به آنها می‌دهند، کاندیدهای مناسبی برای ترکیبات پیشگیرانه هستند. به‌طور کلی، داروی پیشگیرانه باید در زیرمجموعه‌ای از بیماران درنظرگرفته شود که حداقل چهار حمله را در ماه تجربه می‌کنند. عوارض جانبی قابل‌ملاحظه‌ای با مصرف بسیاری از این ترکیبات همراه هستند؛ به‌علاوه، تعیین دوز لازم می‌تواند دشوار باشد، زیرا دوزهای توصیه شده برای بیماری‌هایی به‌غیر از میگرن به‌دست آمده‌اند. سازوکار تأثیر این داروها نامشخص است؛ در این راستا احتمال می‌رود حساسیت مغز که زمینه‌ساز میگرن است، تعدیل می‌شود. معمولاً دوز پایینی از درمان انتخاب شده، برای بیماران آغاز می‌شود؛ سپس این دوز به‌تدریج افزایش می‌یابد تا به یک دوز حداکثر منطقی برسد تا تأثیر مفید بالینی آن حاصل شود.

فهرست داروهایی که توانایی تثبیت میگرن را دارند، در جدول ۶-۴۴۷ ارائه شده است. داروها باید به‌طور روزمره مصرف شوند، و معمولاً تأخیری ۲ تا ۱۲ هفته‌ای قبل از مشاهدهٔ تأثیر آنها وجود دارد. داروهایی که از سوی FDA برای درمان پیشگیرانهٔ میگرن تأیید شده‌اند، عبارت‌اند از پروپرانولول، تیمولول، والپروات سدیم، توپیرامات، و متی‌سرجاید (که در دسترس نیست). به‌علاوه، به‌نظر می‌رسد تعدادی از داروهای دیگر در پیشگیری مؤثر باشند. این گروه از داروها شامل آمی‌تریپتیلین، نورتریپ‌تیلین، فلوناریزین، فنلزین، گاباپنتین، و سیپروهپتادین هستند. کارآزمایی‌های دارای گروه شاهد دریافت‌کنندهٔ دارونما که بر روی نقش توکسین نوع A اونابوتولینوم در درمان میگرن دوره‌ای انجام شده‌اند، منفی بوده‌اند، درحالی‌که در مجموع، کارآزمایی‌های دارای گروه شاهد دریافت‌کنندهٔ دارونما که بر روی میگرن مزمن انجام شده‌اند، مثبت بوده‌اند. فنلزین و متی‌سرجاید معمولاً برای موارد مقاوم نگه‌داشته می‌شوند، زیرا دارای عوارض جانبی بالقوهٔ جدی هستند. فنلزین نوعی مهارکنندهٔ منوآمین اکسیداز (MAOI) است؛ بنابراین، مواد غذایی حاوی تیرامین، داروهای ضد احتقان، و مپریدین در بیماران مصرف‌کنندهٔ آن منع مصرف دارند. متی‌سرجاید چنانچه بیش از ۶ ماه مصرف شود، می‌تواند سبب ایجاد فیبروز دریچهٔ قلب یا خلف صفاق شود، و لذا بیماران مصرف‌کنندهٔ این دارو باید تحت پایش قرار گیرند؛ خطر فیبروز حدود ۱ مورد در ۱۵۰۰ بوده و احتمالاً پس از قطع دارو، برگشت‌پذیر است.

احتمال کسب موفقیت در هنگام تجویز هر یک از داروهای ضد میگرن، ۷۵-۵۰ درصد است. بسیاری از بیماران با تجویز دوز پایین آمی‌تریپتیلین، پروپرانولول، کاندزارتان، توپیرامات، یا والپروات به‌حد کافی درمان می‌شوند. اگر این داروها مؤثر نباشند یا سبب ایجاد عوارض جانبی غیر قابل‌قبول شوند، می‌توان از ترکیبات خط دوم مانند متی‌سرجاید یا فنلزین استفاده کرد. هنگامی که وضعیت بیمار به‌نحوی اثربخش، تثبیت شد، داروی مورد نظر به‌مدت حدود ۶ ماه ادامه یافته و سپس به‌تدریج کاهش داده می‌شود تا ادامهٔ نیاز بیمار ارزیابی شود. بسیاری از بیماران قادر نیستند دارو را قطع کنند و حملاتی خفیف‌تر و با فراوانی کمتر را تا مدت‌های طولانی تجربه می‌کنند، که نشان می‌دهد این داروها ممکن است سیر طبیعی میگرن را تغییر دهند.

سردرد نوع تنشی

علایم بالینی عبارت *سردرد نوع تنشی* (TTH) به‌طور رایج برای توصیف نوعی سندرم سردرد مزمن به‌کار می‌رود که مشخصهٔ آن عبارت است از ناراحتی دوطرفهٔ نوار- مانند و سفت. درد مربوطه معمولاً به‌آهستگی شکل گرفته، شدت آن نوسان دارد، و ممکن است کم و بیش به‌طور پیوسته تا چندین روز ادامه یابد. این سردرد می‌تواند دوره‌ای یا مزمن (بیش از ۱۵ روز در ماه) باشد.

یک رویکرد بالینی مفید، همانا مطرح کردن تشخیص TTH در بیمارانی است که سردردهای‌شان کاملاً فاقد علایم همراه مانند تهوع، استفراغ، هراس از نور، هراس از صدا، هراس از بو، سردرد ضربان‌دار، و تشدید سردرد به‌دنبال حرکت هستند. چنین رویکردی می‌تواند میگرن (که دارای یک یا چند مورد از این علایم بوده و تشخیص افتراقی اصلی قلمداد می‌شود) را به‌خوبی از TTH افتراق دهد. تعریف اصلی TTH که از سوی «انجمن بین‌المللی سردرد» ارائه شده است، تلفیقی از تهوع، هراس از نور، یا هراس از صدا را با حالات ترکیبی مختلف

جدول ۶-۴۴۷ درمان‌های پیشگیرانه در میگرن[a]

دارو	دوز	عوارض جانبی انتخابی
پیزوتیفن[b]	۰/۵-۲ میلی‌گرم، یک بار در روز	افزایش وزن خواب‌آلودگی
بتابلاکر		
پروپرانولول	۴۰-۱۲۰ میلی‌گرم، دو بار در روز	کاهش انرژی خستگی علایم وضعیتی منع مصرف در آسم
متوپرولول	۲۵-۱۰۰ میلی‌گرم، دو بار در روز	
داروهای ضد افسردگی		
آمی‌تریپتیلین	۱۰-۷۵ میلی‌گرم، شب‌هنگام	خواب‌آلودگی
دوسولپین	۲۵-۷۵ میلی‌گرم، شب‌هنگام	***تذکر:*** برخی بیماران ممکن است تنها به دوز کل ۱۰ میلی‌گرم نیاز داشته باشند، هرچند معمولاً ۱-۱/۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن مورد نیاز است
نورتریپتیلین	۲۵-۷۵ میلی‌گرم، شب‌هنگام	
ونلافاکسین	۷۵-۱۵۰ میلی‌گرم در روز	
داروهای ضد تشنج		
توپیرامات	۲۵-۲۰۰ میلی‌گرم در روز	پارستزی علایم شناختی کاهش وزن گلوکوم در صورت وجود سنگ کلیوی احتیاط شود
والپروئیک اسید	۴۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم، دو بار در روز	خواب‌آلودگی افزایش وزن لرزش ریزش مو ناهنجاری‌های جنینی اختلالات خونی یا کبدی
داروهای سروتونرژیک		
متی‌سرجاید[c]	۱-۴ میلی‌گرم، یک بار در روز	خواب‌آلودگی گرفتگی اندام تحتانی ریزش مو فیبروز خلف صفاقی (در هر ۶ ماه، دارو باید به‌مدت ۱ ماه قطع شود)
دسته‌های دیگر		
فلوناریزین[b]	۵-۱۵ میلی‌گرم، یک بار در روز	خواب‌آلودگی افزایش وزن افسردگی پارکینسونیسم
کاندزارتان	۱۶ میلی‌گرم روزانه	گیجی

جدول ۶-۴۴۷ درمان‌های پیشگیرانه در میگرن[a] ـــ ادامه

دارو	دوز	عوارض جانبی انتخابی
میگرن مزمن		
توکسین نوع A اونابوتولینوم	۱۵۵ واحد	از بین رفتن شیار پیشانی
عدم وجود شواهدی متقاعدکنندهٔ حاصل از کارآزمایی‌های شاهددار		
وراپامیل		
در کارآزمایی‌های شاهددار مشخص شده است که هیچ *تأثیری ندارند*		
نیمودیپین		
کلونیدین		
مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین:		
فلوکستین		

[a] داروهای پیشگیری‌کنندهٔ رایج به‌همراه دوزهای معمول و عوارض جانبی شایع آنها ذکر شده‌اند. تمامی داروها از سوی FDA تأیید نشده‌اند؛ باید از دستورالعمل‌ها و مقررات مراکز مربوطه استفاده شود. b. در ایالات متحده در دسترس نیست. c. در حال حاضر در سرتاسر جهان در دسترس نیست.

دربرمی‌گیرد، ولی تعریف ضمیمهٔ آن، این موارد را شامل نمی‌شود؛ همین امر، بیانگر مشکلاتی است که در افتراق این دو مقولهٔ بالینی از یکدیگر وجود دارد. در طب بالینی، تقسیم کردن بیماران به دو دسته و بر اساس وجود علایم همراه (میگرن) و عدم وجود علایم همراه (TTH)، به‌شدت توصیه می‌شود. آنچه مسلم است، بیمارانی که سردردهای‌شان در فنوتیپ TTH جای گرفته و در زمان‌هایی دیگر دچار میگرن هستند و ضمناً دارای سابقهٔ خانوادگی میگرن، بیماری‌های میگرنی دوران کودکی، یا عوامل برانگیزانندهٔ مشخص میگرن قبل از حملات میگرن خود می‌باشند، ممکن است به‌لحاظ زیست‌شناختی با بیمارانی که بدون هیچ‌یک از این علایم دچار سردرد TTH می‌شوند، متفاوت باشند. TTH می‌تواند ناشایع (دوره‌ای) بوده و یا حداقل ۱۵ روز در ماه وجود داشته باشد (مزمن).

پاتوفیزیولوژی پاتوفیزیولوژی TTH کاملاً ناشناخته است. احتمال می‌رود که TTH فقط به‌دلیل نوعی اختلال اولیه در تعدیل درد دستگاه عصبی مرکزی ایجاد شود، یعنی برخلاف میگرن که در آن، تعدیل حسی به‌طور عمومی‌تری مختل شده است. داده‌های موجود، از وجود نوعی نقش ژنتیک در TTH حکایت دارند، ولی این یافته ممکن است اعتبار چندانی نداشته باشد؛ با توجه به معیارهای تشخیصی کنونی، بی‌تردید در مطالعات مذکور، بیماران مبتلا به میگرن پرشماری شرکت داشته‌اند. نام سردرد *نوع تنشی*، نشان می‌دهد که درد، ماحصل *تنش عصبی* است، ولی هیچ‌گونه شواهد روشنی وجود ندارد که نشان دهد تنش، علت این سردرد است. انقباض عضلانی، به‌عنوان ویژگی‌ای قلمداد می‌شود که TTH را از میگرن افتراق می‌دهد، ولی به‌نظر می‌رسد بین این دو نوع سردرد، هیچ‌گونه تفاوتی در انقباض وجود نداشته باشد.

درمان سردرد نوع تنشی

درد TTH را معمولاً می‌توان با داروهای ضد درد ساده‌ای مانند استامینوفن، آسپیرین، یا NSAIDها تسکین داد. رویکردهای رفتاری مانند آرام‌بخشی نیز می‌توانند مؤثر باشند. نتایج مطالعات بالینی نشان داده‌اند که تریپتان‌ها در TTH خالص مفید نیستند، هرچند تریپتان‌ها در مواردی از TTH که بیمار به میگرن نیز مبتلا است، اثربخش هستند. برای TTH مزمن، آمی‌تریپتیلین تنها درمان اثبات شده است (جدول ۶-۴۴۷)؛ سایر ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین، و بنزودیازپین‌ها اثربخش نیستند. هیچ‌گونه شواهدی دال

بر اثربخش بودن طب سوزنی نیز وجود ندارد. نتایج کارآزمایی‌های دارای گروه شاهد دریافت‌کنندهٔ دارونما که بر روی تجویز توکسین نوع A اونابوتولینوم در TTH مزمن انجام گرفته‌اند، منفی بوده‌اند.

سردردهای خودمختار سه‌قلو، و از جمله سردرد خوشه‌ای

سردردهای خودمختار سه‌قلو (TACها)، گروهی از سردردهای اولیه را توصیف می‌کنند که شامل سردرد خوشه‌ای، همی‌کرانیای حمله‌ای، SUNCT (حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با پرخونی ملتحمه و اشک‌ریزش)/SUNA (حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با علایم خودمختار جمجمه‌ای)، و همی‌کرانیای پیوسته هستند **(جدول ۱-۴۴۷)**. وجوه مشخصهٔ TACها عبارت‌اند از حملات نسبتاً کوتاه سردرد همراه با علایم خودمختار جمجمه‌ای مانند اشک‌ریزش، پرخونی ملتحمه، یا احتقان بینی **(جدول ۷-۴۴۷)**. درد معمولاً شدید بوده و می‌تواند بیش از یک نوبت در روز رخ دهد. به‌دلیل همراهی با احتقان بینی یا آبریزش بینی، در اغلب موارد تشخیص نادرست «سردرد سینوسی» برای بیماران مطرح شده و درمان با داروهای ضد احتقان انجام می‌گیرد که بی‌تأثیر است.

TACها را باید از سردردهای کوتاه‌مدتی که فاقد سندرم‌های بارز خودمختار جمجمه‌ای هستند، و ازجمله نورآلژی سه‌قلو، سردرد خنجری اولیه، و سردرد مرتبط با خواب افتراق داد. البته الگوی چرخه‌ای و طول مدت، فراوانی، و زمان‌بندی حملات، در تقسیم‌بندی بیماران مفید هستند. بیماران دچار TACها باید تحت تصویربرداری از غدهٔ هیپوفیز و تست‌های عملکرد هیپوفیز قرار گیرند، زیرا بسیاری از بیماران دچار سردرد ناشی از تومور هیپوفیز، با تابلوی TAC مراجعه می‌کنند.

سردرد خوشه‌ای سردرد خوشه‌ای، شکل نسبتاً نادری از سردرد اولیه است که فراوانی آن در جمعیت حدود ۰/۱ درصد می‌باشد. این درد، عمقی و معمولاً در پشت حدقهٔ چشم بوده، شدت آن اغلب طاقت‌فرسا است و دارای نوسان بوده، و کیفیتی انفجاری دارد. ویژگی اصلی سردرد خوشه‌ای، حالت دوره‌ای آن است. حداقل یکی از حملات روزانهٔ درد، تقریباً در همان ساعت از روز و به‌مدت یک نوبت خوشه‌ای رخ می‌دهد. بیمار تیپیک دچار سردرد خوشه‌ای، دارای نوبت‌های روزانهٔ یک یا دو حمله از درد یک‌طرفهٔ نسبتاً کوتاه‌مدت به‌مدت ۸ تا ۱۰ هفته در سال است؛ که معمولاً متعاقب آن، یک فاصلهٔ بدون درد وجود دارد که به‌طور میانگین کمتر از ۱ سال به‌طول می‌انجامد. سردرد خوشه‌ای هنگامی مزمن نامیده می‌شود که کمتر از ۱ ماه فروکش پایدار بدون درمان وجود داشته باشد. بیماران معمولاً در حدفاصل بین دوره‌ها، کاملاً سرحال هستند. در قریب به ۵۰ درصد از موارد، شروع سردرد در هنگام شب بوده، و مردان ۳ برابر زنان مبتلا می‌شوند. بیماران دچار سردرد خوشه‌ای معمولاً در حین حملات راه می‌روند، و سر خود را می‌مالند یا می‌کوبند یا تکان می‌دهند تا تسکین یابند؛ برخی بیماران حتی ممکن است در حین حملات، پرخاشگر شوند. این دقیقاً در نقطهٔ مقابل بیماران دچار میگرن است که ترجیح می‌دهند در حین حملات، بی‌حرکت باقی بمانند.

سردرد خوشه‌ای با علایم فعال‌شدن خودمختار پاراسمپاتیک جمجمه‌ای در همان‌سمت همراه است: پرخونی ملتحمه یا اشک‌ریزش، آبریزش بینی یا احتقان بینی، یا اختلال عملکرد سمپاتیک جمجمه‌ای مانند افتادگی پلک. اختلال سمپاتیک مربوطه، محیطی بوده و احتمالاً به‌دلیل فعال‌شدن پاراسمپاتیک همراه با آسیب رشته‌های سمپاتیک صعودی احاطه‌کنندهٔ شریان کاروتید متسع در حین عبور آن به‌داخل حفرهٔ جمجمه است. هراس از نور و هراس از صدا چنانچه وجود داشته باشند، به‌احتمال بسیار زیاد یک‌طرفه و در همان سمت درد هستند تا آنکه دوطرفه (چنانکه در میگرن دیده می‌شود) باشند. این پدیدهٔ هراس از نور/ هراس از صدای یک‌طرفه، وجه مشخصهٔ TACها است. سردرد خوشه‌ای احتمالاً اختلالی است که نورون‌های ضربان‌ساز مرکزی واقع در ناحیهٔ هیپوتالاموس خلفی را درگیر می‌سازد **(شکل ۳-۴۴۷)**.

درمان — سردرد خوشه‌ای

رضایت‌بخش‌ترین درمان، تجویز داروهایی برای پیشگیری از حملات خوشه‌ای تا رفع دورهٔ مربوطه است. مع‌هذا، درمان حملات حاد برای تمامی بیماران دچار سردرد خوشه‌ای در بُرهه‌ای از زمان ضروری است.

جدول ۷-۴۴۷ علایم بالینی سردردهای خودمختار سه‌قلو

	سردرد خوشه‌ای	همی‌کرانیای حمله‌ای	SUNCT/ SUNA
جنسیت	مذکر > مؤنث	مذکر = مؤنث	مذکر تقریباً = مؤنث
درد			
نوع	خنجری، خسته‌کننده	ضربان‌دار، خسته‌کننده، خنجری	سوزشی، خنجری، تیز
شدت	طاقت‌فرسا	طاقت‌فرسا	شدید تا طاقت‌فرسا
محل	حدقهٔ چشم، گیجگاه	حدقهٔ چشم، گیجگاه	اطراف حدقهٔ چشم
فراوانی حمله	۱ روز در میان تا ۸ بار در روز	۲۰-۱ بار در روز (بیش از ۵ بار در روز در بیش از نیمی از موارد)	۲۰۰-۳ بار در روز
طول مدت حمله	۱۸۰-۱۵ دقیقه	۳۰-۲ دقیقه	۲۴۰-۵ ثانیه
علایم خودمختار	بله	بله	بله (پرخونی ملتحمه و اشک‌ریزش غالب هستند)[a]
علایم میگرنی[b]	بله	بله	بله
عامل برانگیزانندهٔ الکل	بله	خیر	خیر
عوامل برانگیزانندهٔ پوستی	خیر	خیر	بله
تأثیر ایندومتاسین	—	بله[c]	—
درمان متوقف‌کننده	اسپری بینی یا تزریق سوماتریپتان اکسیژن	بدون درمان اثربخش	لیدوکائین (وریدی)
درمان پیشگیرانه	وراپامیل متی‌سرجاید لیتیم	ایندومتاسین	لاموتریژین توپیرامات گاباپنتین

[a] اگر پرخونی ملتحمه و اشک‌ریزش وجود ندارد، SUNA درنظر گرفته شود. b. تهوع، هراس از نور، یا هراس از صدا؛ هراس از نور و هراس از صدا معمولاً یک‌طرفه و در همان سمت درد هستند. c. بیانگر پاسخ کامل به ایندومتاسین است.

علایم اختصاری: SUNA، حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با علایم خودمختار جمجمه‌ای؛ SUNCT، حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با پرخونی ملتحمه و اشک‌ریزش.

درمان حملهٔ حاد

سردرد خوشه‌ای به‌سرعت به‌اوج خود می‌رسد، و لذا لازم است درمانی با آغاز سریع انجام گیرد. بسیاری از بیماران دچار سردرد خوشه‌ای حاد، پاسخ بسیار خوبی به استنشاق اکسیژن نشان می‌دهند، که باید به‌صورت اکسیژن ۱۰۰ درصد با سرعت ۲۱-۱۰ لیتر در دقیقه به‌مدت ۲۰-۱۵ دقیقه تجویز شود. به‌نظر می‌رسد که جریان بالا و محتوای اکسیژن بالا، مهم هستند. سوماتریپتان، ۶ میلی‌گرم زیرجلدی، شروع اثر سریعی داشته و معمولاً طول مدت حمله را به ۱۵-۱۰ دقیقه کاهش می‌دهد؛ هیچ‌گونه شواهدی از تاکی‌فیلاکسی وجود ندارد. اسپری‌های بینی سوماتریپتان (۲۰ میلی‌گرم) و زولمی‌تریپتان (۵ میلی‌گرم) هر دو در سردرد خوشه‌ای حاد اثربخش هستند، و گزینه‌ای مفید برای بیمارانی قلمداد می‌شوند که ممکن است تمایلی نداشته باشند خودشان هر روز به‌خودشان دارو تزریق کنند. سوماتریپتان خوراکی در پیشگیری یا درمان حاد سردرد خوشه‌ای بی‌تأثیر است.

درمان‌های پیشگیرانه (جدول ۸-۴۴۷)

انتخاب درمان پیشگیرانه در سردرد خوشه‌ای، تا حدی به طول مدت دورهٔ آن بستگی دارد. بیماران با دوره‌های طولانی یا بیماران دچار سردرد خوشه‌ای مزمن، به داروهایی نیاز دارند که در صورت مصرف بلندمدت، بی‌خطر باشند. برای بیماران با دوره‌های نسبتاً کوتاه، تجویز دوره‌هایی محدود از گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی یا متی‌سرجاید (که در ایالات متحده در دسترس نیست) می‌تواند بسیار مفید باشد. یک دورهٔ ۱۰ روزه از پردنیزون، که با دوز روزانهٔ ۶۰ میلی‌گرم به‌مدت ۷ روز آغاز شده و سپس تدریجاً ولی به‌سرعت کاهش یافته و قطع می‌شود، می‌تواند دورهٔ درد را در بسیاری از بیماران قطع کند. به‌نظر می‌رسد لیتیم (۴۰۰-۸۰۰ میلی‌گرم در روز) به‌ویژه برای شکل مزمن این اختلال مفید باشد.

بسیاری از متخصصان، طرفدار وراپامیل به‌عنوان **درمان پیشگیرانهٔ خط اول** برای بیماران دچار سردرد خوشه‌ای مزمن یا دوره‌های طولانی هستند. با وجود آنکه در عمل، تأثیر وراپامیل کاملاً مشابه لیتیم است، ولی برخی بیماران به دوزهایی از وراپامیل نیاز دارند که

جدول ۸-۴۴۷ درمان پیشگیرانه در سردرد خوشه‌ای

پیشگیری کوتاه‌مدت	پیشگیری بلندمدت
سردرد خوشه‌ای دوره‌ای	سردرد خوشه‌ای دوره‌ای و سردرد خوشه‌ای مزمن طول‌کشیده
پردنیزون، 1mg/kg تا حداکثر 60mg در روز، که ظرف مدت ۲۱ روز به‌تدریج قطع می‌شود	وراپامیل، 160-960mg در روز
متی‌سرجاید، 3-12mg در روز	لیتیم، 400-800mg در روز
وراپامیل، 160-960mg در روز	متی‌سرجاید[a]، 3-12mg در روز
تزریق به‌داخل عصب پس‌سری بزرگ	توپیرامات[b]، 100-400mg در روز
	گاباپنتین[b]، 1200-3600mg در روز
	ملاتونین[b]، 9-12mg در روز

[a] در سرتاسر جهان در دسترس نیست.
[b] دارای تأثیر مفید بالقوه بوده، ولی این تأثیر به‌اثبات نرسیده است.

به‌مراتب فراتر از دوزهای تجویز شده برای اختلالات قلبی است. گسترهٔ دوز اولیه، ۸۰-۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز است؛ دوز اثربخش می‌تواند حتی به ۹۶۰ میلی‌گرم در روز نیز برسد. عوارض جانبی مانند یبوست و تورم اندام تحتانی می‌تواند دردسرساز شود. مع‌هذا، نگرانی بسیار مهم، بی‌خطر بودن وراپامیل به‌لحاظ قلبی-عروقی است (به‌ویژه در دوزهای بالا). وراپامیل می‌تواند با آهسته‌کردن سرعت هدایت در گره دهلیزی- بطنی، سبب ایجاد بلوک قلبی شود؛ بلوک قلبی را می‌توان با دنبال‌کردن فاصلهٔ PR در الکتروکاردیوگرام (ECG) استاندارد پایش کرد. حدود ۲۰ درصد بیمارانی که با وراپامیل درمان می‌شوند، دچار اختلالاتی در ECG می‌شوند، که حتی با دوزهای پایینی مانند ۲۴۰ میلی‌گرم در روز نیز ممکن است دیده شوند؛ در بیمارانی که تحت درمان با دوزهای ثابتی قرار دارند، این اختلالات ممکن است با گذشت زمان بدتر شوند. ECG پایه برای تمامی بیماران توصیه می‌شود. در بیمارانی که دوز داروی آنها از ۲۴۰ میلی‌گرم در روز فراتر می‌رود، ECG باید ۱۰ روز پس از تغییر دوز تکرار شود. افزایش دوز معمولاً در مقادیر ۸۰ میلی‌گرمی انجام می‌شود. برای بیمارانی که تحت درمان بلندمدت با وراپامیل قرار دارند، پایش ECG هر ۶ ماه یک‌بار توصیه می‌شود.

درمان با تحریک عصب

هنگامی که درمان‌های طبی در سردرد خوشه‌ای مزمن، ناکارآمد باشند، می‌توان از راهبُردهای تحریک عصب استفاده کرد. تحریک عمقی مغز در ناحیهٔ مادهٔ خاکستری هیپوتالاموسی خلفی، در درصد قابل ملاحظه‌ای از بیماران موفقیت‌آمیز بوده است، هرچند با وجود گزینه‌های پرشمار دیگری که هم‌اکنون در دسترس هستند، نسبت بالای خطر- به- منفعت آن، این روش را به روشی نامناسب تبدیل کرده است. در روش کمتر تهاجمی تحریک عصب پس‌سری، تحریک عقدهٔ شب‌پره‌ای- کامی (اسفنوپالاتین)، و تحریک‌کنندهٔ غیر تهاجمی عصب واگ، نتایج مطلوبی گزارش شده است.

همی‌کرانیای حمله‌ای

وجه مشخصهٔ همی‌کرانیای حمله‌ای (PH) عبارت است از دوره‌های کوتاه و مکرر از سردرد شدید یک‌طرفه. این درد نیز همانند سردرد خوشه‌ای، معمولاً در پشت حدقهٔ چشم بوده ولی ممکن است در تمامی سر نیز حس شود و با پدیده‌های خودمختار مانند اشک‌ریزش و احتقان بینی همراه است. پژوهشگران معتقدند بیماران دچار فروکش، به PH دوره‌ای مبتلا هستند، درحالی‌که بیماران دچار شکل بدون فروکش آن، به PH مزمن مبتلا می‌باشند. ویژگی‌های اساسی PH عبارت‌اند از درد بسیار شدید و یک‌طرفه؛ حملات کوتاه‌مدت (۴۵-۲ دقیقه)؛ حملات بسیار مکرر (معمولاً بیش از ۵ مرتبه در روز)؛ ویژگی‌های بارز خودمختار در همان‌سمت درد؛ سیر سریع (کمتر از ۷۲ ساعت)؛ و پاسخ بسیار عالی به ایندومتاسین. برخلاف سردرد خوشه‌ای که عمدتاً مردان را مبتلا می‌سازد، نسبت مذکر به مؤنث در PH تقریباً ۱ به ۱ است.

ایندومتاسین (25-75mg سه بار در روز) که می‌تواند حملات PH را به‌طور کامل سرکوب کند، درمان انتخابی است. اگرچه عوارض جانبی گوارشی ناشی از ایندومتاسین می‌توانند درمان را پیچیده سازد، ولی در حال حاضر هیچ‌گونه جایگزینی وجود ندارد که اثربخشی ثابتی داشته باشد. توپیرامات در برخی موارد مفید است. برخی پژوهشگران از پیروکسیکام استفاده کرده‌اند، هرچند کارایی آن به‌اندازهٔ ایندومتاسین نیست. به‌نظر نمی‌رسد وراپامیل که درمانی اثربخش برای سردرد خوشه‌ای قلمداد می‌شود، در درمان PH مفید باشد. در برخی موارد، PH می‌تواند به‌طور هم‌زمان با نورالژی سه‌قلو وجود داشته باشد (سندرم PH- تیک)؛ البته در این سندرم نیز همانند سندرم خوشه‌ای- تیک، هر مؤلفه ممکن است به درمان جداگانه‌ای نیاز داشته باشد.

طبق گزارش‌های موجود، PH ثانویه با ضایعاتی در ناحیهٔ زین‌ترکی و از جمله ناهنجاری شریانی- وریدی، مننژیوم سینوس کاورنو، پاتولوژی غدهٔ هیپوفیز، و تومورهای اپیدرموئید همراه است. اگر بیمار به دوزهای بالای ایندومتاسین (بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم در روز) نیاز داشته باشد، احتمال ابتلای وی به PH ثانویه بیشتر است. در بیماران مبتلا به PH مشخصاً دوطرفه، باید به افزایش فشار مایع مغزی- نخاعی شک کرد. ذکر این نکته مهم است که ایندومتاسین سبب کاهش فشار مایع مغزی- نخاعی می‌شود. هنگامی که تشخیص PH مطرح باشد، انجام MRI برای رد ضایعهٔ هیپوفیز اندیکاسیون دارد.

SUNCT/ SUNA

SUNCT (حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با پرخونی ملتحمه و اشک‌ریزش) نوعی سندرم سردرد اولیهٔ نادر به‌شمار می‌رود که وجه مشخصهٔ آن، درد شدید و یک‌طرفه در منطقهٔ گیجگاه یا حدقهٔ چشم است که کیفیتی خنجری و نبض‌دار دارد. برای مطرح کردن این تشخیص، وجود حداقل ۲۰ حمله با طول مدت ۲۴۰-۵ ثانیه ضروری است؛ اشک‌ریزش و پرخونی ملتحمه باید وجود داشته باشند. در برخی بیماران، پرخونی ملتحمه و اشک‌ریزش وجود نداشته، و تشخیص SUNA (حملات سردرد شبه‌نورآلژی یک‌طرفهٔ کوتاه‌مدت همراه با علایم خودمختار جمجمه‌ای) را می‌توان مطرح کرد.

تشخیص درد SUNCT/SUNA، یک‌طرفه بوده و می‌تواند در هر نقطه‌ای از سر باشد. در این میان، سه الگو را می‌توان مشاهده کرد: حملات منفرد، که معمولاً کوتاه‌مدت هستند؛ گروهی از حملات؛ یا حمله‌ای طولانی‌تر که شامل حملات بسیار است و در حدفاصل بین این حملات، درد به‌طور کامل برطرف نمی‌شود و لذا پدیده‌ای «دندانه- اره‌ای» ایجاد می‌شود که با حملاتی به‌مدت چندین دقیقه همراه است. هر الگو را می‌توان در بافتار یک سردرد زمینه‌ای پیوسته مشاهده کرد. ویژگی‌هایی که ما را به تشخیص SUNCT مشکوک می‌سازند، عبارت‌اند از عوامل برانگیزانندهٔ جلدی (یا عواملی دیگر) برای حملات، عدم وجود دورهٔ تحریک‌ناپذیری برای برانگیختن حمله در حدفاصل بین حملات، و عدم پاسخ‌دهی به ایندومتاسین. در SUNCT اولیه، معاینهٔ نورولوژیک صرف‌نظر از اختلال حسی سه‌قلو، طبیعی است.

تشخیص SUNCT/SUNA اغلب با نورالژی سه‌قلو (TN)- به‌ویژه در TN شاخهٔ نخست- اشتباه می‌شود (فصل ۴۵۵). عدم وجود علایم خودمختار جمجمه‌ای یا حداقل بودن این علایم و وجود یک دورهٔ تحریک‌ناپذیری آشکار نسبت به عوامل برانگیزاننده، به‌نفع تشخیص TN هستند.

SUNCT ثانویه (علامت‌دار) SUNCT را می‌توان با ضایعات هیپوفیز یا حفرهٔ خلفی مشاهده کرد. تمامی بیماران مبتلا به SUNCT/SUNA باید با انجام تست‌های عملکرد هیپوفیز و MRI مغزی همراه با نماهای هیپوفیز ارزیابی شوند.

درمان SUNCT/SUNA

درمان متوقف‌کننده

درمان حملات حاد، مفهوم مفیدی در SUNCT/SUNA قلمداد نمی‌شود، زیرا این حملات طول مدتی بسیار کوتاه دارند. مع‌هذا، در بیماران بستری در بیمارستان می‌توان از لیدوکائین وریدی استفاده کرد که سبب توقف علایم می‌شود.

درمان پیشگیرانه

پیشگیری بلندمدت جهت به‌حداقل رساندن کم‌توانی و بستری شدن در بیمارستان، هدف درمان است. اثربخش‌ترین درمان برای پیشگیری، لاموتریژین با دوز ۴۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم در روز است. توپیرامات و گاباپنتین نیز ممکن است اثربخش باشند. در گزارش‌های به‌دست آمده از بیماران، کاربامازپین با دوز ۵۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم در روز نیز فواید مختصری داشته است.

رویکردهای جراحی مانند اقدامات تخریب سه‌قلو یا برداشتن فشار به‌روش ریز- عروقی به‌ندرت مفید بوده و اغلب سبب ایجاد عوارض بلندمدت می‌شوند. در برخی بیماران، تزریق به‌داخل عصب پس‌سری بزرگ‌تر با فواید محدودی همراه بوده است. تحریک عصب پس‌سری در زیرگروهی از این بیماران احتمالاً مفید خواهد بود. کنترل کامل با تحریک عمقی مغز در ناحیهٔ هیپوتالاموس خلفی در یک بیمار گزارش شده است. در موارد مقاوم، پیشگیری کوتاه‌مدت با لیدوکائین وریدی و نیز تحریک عصب پس‌سری می‌توانند اثربخش باشند.

همی‌کرانیای پیوسته

همی‌کرانیای پیوسته علایم اصلی همی‌کرانیای پیوسته عبارت‌اند از: درد یک‌طرفهٔ متوسط و پیوسته همراه با نوساناتی از درد شدید؛ برطرف شدن کامل درد پس از مصرف ایندومتاسین؛ و مواردی از تشدید درد که می‌تواند با علایم خودمختار و از جمله پرخونی ملتحمه، اشک‌ریزش، و هراس از نور در سمت مبتلا همراه باشد. سن شروع از ۱۱ تا ۵۸ سال متغیر است؛ زنان دو برابر مردان مبتلا می‌شوند. علت این بیماری نامشخص است.

درمان همی‌کرانیای پیوسته

درمان شامل ایندومتاسین است؛ به‌نظر می‌رسد سایر NSAIDها تأثیر اندکی داشته یا بی‌تأثیر باشند. تزریق عضلانی ۱۰۰ میلی‌گرم ایندومتاسین به‌عنوان نوعی ابزار تشخیصی مطرح شده است، و تجویز آن به‌همراه تزریق دارونما به‌صورت کور می‌تواند به‌لحاظ تشخیصی بسیار مفید باشد. از سوی دیگر، می‌توان ایندومتاسین خوراکی را به‌صورت آزمایشی تجویز کرد، بدین صورت که آن را با دوز ۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز آغاز کرد و به ۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز و سپس به ۷۵ میلی‌گرم سه بار در روز افزایش داد. برای ارزیابی اینکه آیا دوز مورد نظر، دارای تأثیر مفید است یا خیر، ممکن است تجویز حداکثر دوز تا ۲ هفته لازم باشد. توپیرامات می‌تواند در برخی بیماران مفید باشد. تحریک عصب پس‌سری احتمالاً در آن دسته از بیماران دچار همی‌کرانیای پیوسته که قادر به تحمل ایندومتاسین نیستند، می‌تواند نقشی در درمان داشته باشد.

سایر سردردهای اولیه

سردرد سرفه‌ای اولیه

سردرد سرفه‌ای اولیه سردرد سرفه‌ای اولیه نوعی سردرد منتشر است که به‌طور ناگهانی آغاز شده، چند دقیقه و گاهی تا چند ساعت به‌طول می‌انجامد، و در اثر سرفه ایجاد می‌شود؛ و با پرهیز از سرفه کردن یا سایر رویدادهای برانگیزاننده (و از جمله عطسه‌کردن، زور زدن، خندیدن، یا دولا شدن) قابل پیش‌بینی است. در تمامی بیماران مبتلا به این سندرم، باید تمامی علل جدی را قبل از مطرح کردن سردرد سرفه‌ای اولیهٔ «خوش‌خیم»، رد کرد. ناهنجاری کیاری یا هر ضایعه‌ای که سبب انسداد مسیرهای مایع مغزی- نخاعی شده یا ساختمان‌های مغزی را جابجا کند، می‌تواند علت سردرد باشد. از سایر بیماری‌هایی که می‌توانند با سرفه یا سردرد فعالیتی به‌عنوان علامت اولیه تظاهر کنند عبارت‌اند از آنوریسم مغزی، تنگی کاروتید، و بیماری مهره‌ای- قاعده‌ای. سردرد سرفه‌ای خوش‌خیم می‌تواند به سردرد فعالیتی خوش‌خیم (که در ادامه شرح داده خواهد شد) شبیه باشد، ولی بیماران دچار سردرد سرفه‌ای خوش‌خیم معمولاً مسن‌تر هستند.

درمان سردرد سرفه‌ای اولیه

ایندومتاسین با دوز ۵۰mg-۲۵ دو تا سه بار در روز، درمان انتخابی است. برخی بیماران مبتلا به سردرد سرفه‌ای به‌دنبال پونکسیون کمری، قطع کامل حملات‌شان را تجربه می‌کنند؛ البته این گزینه در مقایسه با مصرف بلندمدت ایندومتاسین، گزینه‌ای ساده بوده، و در قریب به یک‌سوم بیماران اثربخش است. سازوکار این پاسخ، هنوز مشخص نیست.

سردرد فعالیتی اولیه سردرد فعالیتی اولیه، علایمی دارد که شبیه هر دو نوع سردرد سرفه‌ای و میگرن هستند. این سردرد می‌تواند با هر نوع فعالیتی ایجاد شود؛ و اغلب دارای کیفیت ضربانی میگرن است. این درد که می‌تواند از ۵ دقیقه تا ۲۴ ساعت به‌طول انجامد، دوطرفه بوده و شروعی ضربانی دارد؛ در بیماران مستعد میگرن، علایم میگرن نیز ممکن است ایجاد شوند. طول مدت این سردرد در نوجوانان معمولاً بیشتر از بزرگسالان است. با پرهیز از فعالیت بیش از حد به‌ویژه در آب و هوای گرم یا در ارتفاعات بالا، می‌توان از بروز سردرد فعالیتی اولیه پیشگیری کرد.

سازوکار سردرد فعالیتی اولیه نامشخص است. اتساع حاد وریدی، احتمالاً یکی از سندرم‌ها را توجیه می‌کند- یعنی آغاز حاد سردرد همراه با زور زدن و حبس کردن نفس، همانند آنچه در سردرد وزنه‌برداران رخ می‌دهد. از آنجایی‌که فعالیت می‌تواند در چندین بیماری زمینه‌ای جدی، سبب ایجاد سردرد شود، اینها را باید در بیماران دچار سردرد فعالیتی درنظر داشت. درد آنژین صدری می‌تواند به سر انتشار یابد، که احتمالاً با واسطهٔ اتصالات مرکزی رشته‌های آوران واگ رخ می‌دهد، و می‌تواند به صورت سردرد فعالیتی (سردرد قلبی) تظاهر کند. ارتباط با فعالیت، نشانهٔ راهنمای بالینی اصلی است که نشان می‌دهد سردرد، خاستگاه قلبی دارد. فئوکروموسیتوم می‌تواند گهگاه سبب ایجاد سردرد فعالیتی شود. ضایعات درون‌جمجمه‌ای و تنگی شریان‌های کاروتید نیز از سایر علل احتمالی به‌شمار می‌روند.

درمان سردرد فعالیتی اولیه

رژیم‌های ورزشی باید از شدت‌های پایین آغاز شده و به‌تدریج به سطوح بالاتری از شدت افزایش یابند.

ایندومتاسین با دوزهایی بین ۱۵۰mg-۲۵ در روز معمولاً در درمان سردرد فعالیتی خوش‌خیم مؤثر است. ایندومتاسین (۵۰mg)، ارگوتامین (۱mg خوراکی)، دی‌هیدروارگوتامین (۲mg از طریق اسپری بینی)، و متی‌سرجاید (۲mg-۱ خوراکی که ۳۰ تا ۴۵ دقیقه قبل از ورزش مصرف شود)، اقدامات پیشگیرانهٔ مفیدی قلمداد می‌شوند.

سردرد اولیهٔ همراه با فعالیت جنسی سه نوع سردرد جنسی گزارش شده‌اند: دردی مبهم و دوطرفه در سر و گردن که با افزایش تهییج جنسی، تشدید می‌شود؛ سردردی ناگهانی، شدید، و انفجاری که در حین ارگاسم رخ می‌دهد؛ و سردردی وضعیتی پس از نزدیکی که شبیه به سردرد ناشی از کاهش فشار مایع مغزی- نخاعی است. سردرد نوع سوم در اثر فعالیت جنسی شدید ایجاد شده و شکلی از سردرد ناشی از کاهش فشار مایع مغزی- نخاعی است (فصل ۲۱). سردردهایی که در زمان ارگاسم ایجاد می‌شوند، همواره خوش‌خیم نیستند؛ ۱۲-۵ درصد از موارد خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای در اثر نزدیکی ایجاد می‌شوند. سردرد جنسی از سوی مردان بیش از زنان گزارش شده و می‌تواند در هر زمانی در حین سال‌های فعالیت جنسی رخ دهد؛ ضمن آنکه می‌تواند در چندین نوبت به‌صورت متوالی رخ داده و سپس دیگر هیچ‌گاه بیمار را آزرده‌خاطر نسازد (حتی بدون هیچ‌گونه تغییر مشهودی در فعالیت جنسی). در بیمارانی که در هنگام نخستین مرتبه از تجربه کردن این سردرد، فعالیت جنسی خود را متوقف می‌سازند، سردرد ممکن است ظرف مدت ۵ دقیقه تا ۲ ساعت برطرف شود. در قریب به نیمی از بیماران، سردرد جنسی ظرف مدت ۶ ماه برطرف خواهد شد. حدود نیمی از بیماران دچار سردرد جنسی، دارای سابقهٔ سردرد فعالیتی هستند، ولی میزان سردرد سرفه‌ای در آنان بیشتر نیست. میگرن احتمالاً در بیماران دچار سردرد جنسی، شایع‌تر است.

درمان سردرد جنسی اولیه

سردردهای جنسی خوش‌خیم، به‌نحوی نامنظم و ناشایع عود می‌کنند. درمان این سردردها در اغلب موارد می‌تواند به اطمینان‌بخشی و ارائهٔ توصیه‌هایی دربارهٔ توقف فعالیت جنسی در صورت ایجاد سردردی خفیف و هشداردهنده محدود باشد. از پروپرانولول می‌توان

برای پیشگیری از سردردی استفاده کرد که به‌صورت منظم یا شایع عود می‌کنند، ولی دوز لازم آن از ۴۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز متغیر است. گزینهٔ دیگر، نوعی داروی مسدودکنندهٔ کانال کلسیم به‌نام دیلتیازم با دوز ۶۰mg سه بار در روز است. ارگوتامین (1mg) یا ایندومتاسین (۲۵-۵۰mg) که ۴۵-۳۰ دقیقه پیش از فعالیت جنسی مصرف شوند نیز می‌توانند مفید واقع شوند.

سردرد آسمان‌غرنبه‌ای اولیه آغاز ناگهانی سردرد شدید می‌تواند در غیاب هر گونه عامل برانگیزاننده رخ دهد. تشخیص افتراقی شامل خونریزی نگهبان از آنوریسم درون‌جمجمه‌ای، شکافت شریانی گردنی- سری، و ترومبوز ورید مغزی است. سردردهایی با شروع انفجاری ممکن است در اثر مصرف داروهای مقلد سمپاتیک یا مواد غذایی حاوی تیرامین در بیمار تحت درمان با MAOIها رخ داده، و یا می‌توانند علامتی از فئوکروموسیتوم باشند. هنوز به‌طور قطعی مشخص نشده است که آیا سردرد آسمان‌غرنبه‌ای می‌تواند تظاهری از آنوریسم مغزی پاره‌نشده باشد یا خیر. هنگامی که بررسی‌های تصویربرداری عصبی و پونکسیون کمری، وجود خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای را رد کنند، بیماران دچار سردرد آسمان‌غرنبه‌ای معمولاً فرجام بسیار خوبی در بلندمدت دارند. در یک مطالعه بر روی بیمارانی که نتایج بررسی مایع مغزی- نخاعی و سی‌تی‌اسکن آنها منفی بوده است، حدود ۱۵ درصد آنان دچار دوره‌های راجعه‌ای از سردرد آسمان‌غرنبه‌ای شده، و حدود نیمی از آنان بعداً به میگرن یا TTH مبتلا شدند.

نخستین تظاهر از هر نوع سردرد شدید با شروع ناگهانی باید به‌طور دقیق با انجام تصویربرداری عصبی (سی‌تی‌اسکن، یا در صورت امکان، MRI همراه با MR آنژیوگرافی) و بررسی مایع مغزی- نخاعی ارزیابی شوند. آنژیوگرافی متداول از مغز باید برای مواردی که در آنها هیچ‌گونه تشخیصی مطرح نبوده و یا برای موقعیت‌هایی بالینی نگه‌داشته شود که اختصاصاً از آنوریسم درون‌جمجمه‌ای حکایت دارند. در سردرد آسمان‌غرنبه‌ای اولیهٔ بدون آنوریسم درون‌جمجمه‌ای، ممکن است انقباض عروق مغزی به‌صورت قطعه‌ای و برگشت‌پذیر مشاهده شود. در صورت وجود لُکوانسفالوپاتی خلفی، تشخیص افتراقی شامل آنژئیت مغزی، توکسیسیتهٔ دارویی (سیکلوسپورین، متوتروکسات/ سیتارابین درون‌تکال، سودوافدرین، یا کوکائین)، اثرات پس از تزریق خون، و آنژیوپاتی پس از زایمان خواهد بود. درمان با نیمودیپین می‌تواند مفید واقع شود، هرچند که بنابه‌تعریف، انقباض عروقی سردرد آسمان‌غرنبه‌ای اولیه، خودبخود برطرف می‌شود.

سردرد ناشی از محرک سرد این عبارت، به سردردی اشاره دارد که به‌دنبال خوردن یا استنشاق ماده‌ای سرد و یا تماس ماده‌ای سرد با بدن رخ می‌دهد؛ و به‌سرعت ایجاد شده و معمولاً ظرف مدت ۳۰-۱۰ دقیقه پس از قطع محرک مربوطه برطرف می‌گردد. هنگامی که این سردرد در اثر خوردن ماده‌ای سرد ایجاد شده باشد، آشناترین عبارت برای آن، همانا سردرد «یخ‌زدگی مغز» یا سردرد بستنی است. اگرچه سرما می‌تواند در سطحی خاص برای بسیاری از افراد آزارنده باشد، ولی پایایی، شدت، و ماهیت تقریباً طولانی این دردها است که آنها را از سایر دردها متمایز می‌سازد. کانال TRPM8 (عضو شمارهٔ ۸ از زیرخانوادهٔ M از کاتیون پتانسیل گیرندهٔ گذرا) که یک حس‌گر شناخته‌شدهٔ دماهای سرد است، می‌تواند واسطهٔ ایجاد این سندرم باشد.

سردرد ناشی از فشار بیرونی فشار بیرونی ناشی از اعمال فشار یا کشش بر روی سر می‌تواند سبب ایجاد دردی شود که ممکن است تا حدی منتشر شود، هرچند که این درد عمدتاً در اطراف محل فشار متمرکز است. این سردرد معمولاً ظرف مدت ۱ ساعت پس از قطع محرک مربوطه، برطرف می‌شود. کلاه ایمنی، عینک شنا، یا موهای بسیار بلند دُم‌اسبی، نمونه‌هایی از محرک‌های مربوطه قلمداد می‌شوند. درمان، شامل شناسایی مشکل و قطع محرک مورد نظر است.

سردرد خنجری اولیه ویژگی‌های اصلی سردرد خنجری اولیه عبارت‌اند از: درد خنجری محدود به سر یا به‌ندرت محدود به صورت، که از ۱ ثانیه تا چندین ثانیه یا دقیقه طول کشیده و به‌صورت یک ضربهٔ واحد یا مجموعه‌ای از ضربات حس می‌شوند؛ عدم وجود علایم خودمختار جمجمه‌ای همراه؛ عدم برانگیختگی این حملات در اثر محرک‌های پوستی؛ و الگویی از عود در فواصلی نامنظم (چند ساعت تا چند روز). این دردها به‌صورت‌هایی گوناگون و تحت عنوان «دردهای تیشهٔ

یخ‌شکستن» یا «سیخونک و تکانهٔ ناگهانی» توصیف شده‌اند، و در بیماران دچار سایر سردردهای اولیه مانند میگرن، TACها، و همی‌کرانیای پیوسته بسیار شایع‌تر هستند.

درمان سردرد خنجری اولیه

پاسخ سردرد خنجری اولیه به ایندومتاسین (با دوز ۲۵-۵۰mg ، دو تا سه بار در روز) معمولاً بسیار عالی است. به‌عنوان قانون کلی، علایم این سردرد تخفیف یافته و تشدید می‌شوند، و پس از سپری شدن مدت زمانی به‌صورت کنترل شده با ایندومتاسین، می‌توان درمان را قطع کرد و نتیجه را تحت نظر گرفت.

سردرد سکه‌ای سردرد سکه‌ای به‌صورت نوعی ناراحتی گرد یا بیضی‌شکل احساس می‌شود که محل آن ثابت بوده، اندازهٔ آن از ۱ تا ۶ سانتی‌متر متغیر است، و می‌تواند پیوسته یا متناوب باشد. چند- کانونی بودن این سردرد، ناشایع است. این سردرد می‌تواند دوره‌ای باشد، ولی در اغلب موارد، در حین عود، ماهیتی پیوسته دارد. اختلال حسی موضعی مانند آلودینی یا هیپستزی ممکن است با این درد همراه باشد. ضایعات موضعی پوستی یا استخوانی باید با انجام معاینه و بررسی‌های لازم، رد شوند. درمان این بیماری دشوار است؛ پزشکان در اغلب موارد ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای مانند آمی‌تریپتیلین یا داروهای ضد تشنج مانند توپیرامات یا والپروئات را تجویز می‌کنند.

سردرد مرتبط با خواب این سندرم سردردی معمولاً چند ساعت پس از آغاز خواب شروع می‌شود. سردردها از ۱۵ تا ۳۰ دقیقه به‌طول انجامیده و معمولاً متوسط تا شدید و منتشر هستند، هرچند که ممکن است یک‌طرفه بوده و ضربان‌دار باشند. بیماران ممکن است بازگشت به خواب را گزارش کنند، به‌طوری‌که فقط چند ساعت بعد و در اثر حملهٔ بعدی بیدار می‌شوند؛ در طول شب، این الگو تا ۳ مرتبه تکرار می‌شود. چُرت‌های حین روز نیز می‌توانند سبب ایجاد این سردرد شوند. اکثر بیماران، زن بوده و شروع آن معمولاً پس از ۶۰ سالگی است. سردردها در اکثر بیماران، دوطرفه بوده، ولی ممکن است یک‌طرفه نیز باشند. هراس از نور، هراس از صدا، و تهوع معمولاً وجود ندارند. نکتهٔ عمده‌ای که باید به‌صورت ثانویه در این نوع سردرد مورد توجه قرار گیرد، هیپرتانسیون خوب‌کنترل‌نشده است؛ برای شناسایی این بیماری قابل‌درمان، پایش ۲۴ ساعتهٔ فشار خون توصیه می‌شود.

درمان سردرد مرتبط با خواب

بیماران دچار سردرد مرتبط با خواب، معمولاً به یک دوز کربنات لیتیم (۲۰۰-۶۰۰mg) در هنگام رفتن به بستر، پاسخ می‌دهند. برای بیمارانی که قادر به تحمل لیتیم نیستند، وراپامیل (۱۶۰mg) یا متی‌سرجاید (۱-۴mg) در هنگام رفتن به بستر) می‌توانند راهبُردهای جایگزین باشند. یک تا دو فنجان قهوه، یا کافئین با دوز ۶۰mg به‌صورت خوراکی در هنگام رفتن به بستر، می‌تواند در قریب به یک‌سوم از بیماران مؤثر باشد. در گزارش‌های موردی نیز آمده است که فلوناریزین، ۵mg هر شب می‌تواند اثربخش باشد.

سردرد پایدار روزمرهٔ جدید سردرد پایدار روزمرهٔ جدید (NDPH) در هر دو جنس مذکر و مؤنث ایجاد می‌شود، و می‌تواند از نوع میگرنی بوده (که با علایم میگرن همراه است)، و یا آنکه می‌تواند بدون علایم باشد و به‌صورت TTH با شروع جدید تظاهر کند. علایم میگرنی شایع بوده و شامل سردرد یک‌طرفه و درد ضربانی هستند؛ هر علامت، در قریب به یک‌سوم از بیماران دیده می‌شود. تهوع، هراس از نور، و یا هراس از صدا در قریب به نیمی از بیماران رخ می‌دهند. برخی از بیماران، دارای سابقهٔ قبلی میگرن هستند؛ معهذا، درصد بیماران دچار NDPH که سابقهٔ ابتلا به میگرن را دارند، بیشتر از فراوانی میگرن در جمعیت عمومی نیست. ظرف مدت ۲۴ ماه، حدود ۸۶ درصد بیماران بدون سردرد خواهند بود. درمان NDPH اولیهٔ نوع میگرنی شامل استفاده از درمان‌های پیشگیرانهٔ مؤثر در میگرن است (مطالب قبلی را ببینید). NDPH بدون علامت، یکی از شکل‌های سردرد اولیه است که نسبت به درمان بسیار مقاوم می‌باشد. درمان‌های پیشگیرانهٔ استاندارد را می‌توان تجویز کرد، ولی اغلب بی‌تأثیر هستند. NDPHهای ثانویه در بخش‌های دیگر شرح داده شده‌اند (فصل ۲۱).

۴۴۸ بیماری آلزایمر و سایر دمانس‌ها

William W. Seeley, Bruce L. Miller

بیماری آلزایمر

حدود ۱۰ درصد کل افراد با سن بالای ۷۰ سال دچار اختلال حافظهٔ چشمگیر بوده، و علت آن در بیش از نیمی از آنان، بیماری آلزایمر (AD) است. برآورد می‌شود که میانهٔ کل هزینهٔ سالانهٔ لازم برای مراقبت از یک فرد بیمار دچار AD پیشرفته، بیش از ۵۰ هزار دلار بوده، حال آنکه بار هیجانی تحمیل شده بر اعضای خانواده و مراقبان وی، غیر قابل اندازه‌گیری است. AD می‌تواند حتی در دههٔ سوم زندگی نیز بروز کند، ولی شایع‌ترین علت دمانس (زوال ذهن) در سالمندان به‌شمار می‌رود. بیماران اغلب با اختلال تدریجی در حافظهٔ دوره‌ای و متعاقباً دمانس با پیشرفت آهسته که ظرف چندین سال ایجاد می‌شود، مراجعه می‌کنند. در AD همراه با فراموشی متداول، آتروفی در تصویربرداری عصبی دیده می‌شود که در قطعات گیجگاهی میانی آغاز شده و سپس به بخش‌های جانبی و میانی از قطعات آهیانه‌ای و گیجگاهی و بخش جانبی قشر پیشانی گسترش می‌یابد. به‌لحاظ میکروسکوپی، پلاک‌های نوریتیک حاوی آمیلوئید بتا ($A\beta$) کلافه‌هایی از رشته‌های کوچک عصبی (NFTهای) متشکل از رشته‌های تائوی هیپرفسفریله، و تجمع $A\beta$ در دیوارهٔ عروق خونی قشر مغز و لپتومننژ وجود دارند (به مبحث «آسیب‌شناسی» در ادامهٔ مطلب رجوع کنید). شناسایی جهش‌های مسبب و ژن‌های مستعد برای AD، پایه و اساسی را برای پیشرفت سریع در درک مبانی زیست‌شناختی این اختلال فراهم آورده است. خطر ژنتیک اصلی برای AD، آپولیپوپروتئین ε4 (Apo ε4) است. حمل یک آلل E4، خطر ابتلا به AD را ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌دهد، درحالی‌که وجود دو آلل، این خطر را ۱۶ برابر افزایش خواهد داد.

تظاهرات بالینی

تغییرات شناختی AD، از الگویی مشخص پیروی می‌کنند، به‌طوری‌که با اختلال حافظه آغاز شده و به سمت اختلالات زبان و دیداری- مکانی پیشرفت می‌کنند. با این وجود، حدود ۲۰٪ بیماران دچار AD، با شکایات غیر مرتبط با حافظه مانند یافتن واژه، مشکلات سازمان‌دهی، یا مشکلات جهت‌یابی مراجعه می‌کنند. در برخی بیماران دیگر، اختلال عملکرد پردازش دیداری بالادست (که سندرم آتروفی قشری خلفی نامیده می‌شود) یا آفازی «لُگوپنیک» پیشرونده، تظاهرات اصلی AD تا چندین سال پیش از پیشرفت به‌سمت درگیر شدن حافظه و سایر حوزه‌های شناختی هستند. ضمن آنکه برخی بیماران دیگر نیز ممکن است با نوعی سندرم آکینتیک- ریژید- دیستونیک نامتقارن («قشری- قاعده‌ای») یا نوعی «گونهٔ پیشانی» از AD که با اختلال اجرایی همراه است، تظاهر کنند.

در مراحل اولیهٔ AD همراه با فراموشی متداول، اختلال حافظه ممکن است تشخیص داده نشده و یا به فراموش‌کاری خوش‌خیم ناشی از افزایش سن نسبت داده شود. هنگامی که بیمار و همسر وی متوجه این اختلال حافظه شده و شدت آن در آزمون‌های استاندارد حافظه، به ۱/۵ انحراف معیار پایین‌تر از نرمال می‌رسد، عبارت اختلال شناختی خفیف (MCI) مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ساختار، اطلاعات پیش‌آگهی مفیدی را فراهم می‌آورد، زیرا حدود ۵۰٪ بیماران دچار MCI ظرف مدت ۴ سال به سمت AD پیشرفت خواهند کرد (تقریباً ۱۲٪ در سال). امروزه، ساختار MCI به‌طور فزاینده‌ای جای خود را به مقولهٔ «AD علامت‌دار زودرس» داده است تا مشخص شود که بیماری زمینه‌ای (بر اساس نوعی نشانگر زیستی یا بالینی) در فرد بیماری که هنوز به لحاظ عملکردی، دچار اختلال جبران‌شده است، همانا AD است. حتی در بخش‌های ابتدایی‌تر از سیر این بیماری، «AD مقدماتی» به فردی بدون علامت اطلاق می‌شود که دارای شواهدی از نشانگرهای زیستی AD است (مثبت بودن تصویربرداری آمیلوئید با استفاده از توموگرافی با گسیل پوزیترون یا کاهش $A\beta_{42}$ در مایع مغزی- نخاعی و افزایش خفیف تائو). این اصلاحات، پیش از کارآزمایی‌های مراحل اولیهٔ پیشگیری و درمان وضع شده‌اند که انجام آنها از هم‌اکنون بر روی انسان آغاز شده است. شواهد جدید حکایت از آن دارند که تشنج ناکامل و گاهی منتشر، وقوع AD را هشدار می‌دهد، و می‌تواند حتی قبل از شروع دمانس رخ دهد.

در بیماری AD، مشکلات شناختی سرانجام سبب مختل شدن فعالیت‌های روزمره مانند نگه‌داری حساب‌های مالی، پیروی از فرامین در محل کار، رانندگی، خرید، و رسیدگی به امور منزل می‌شوند. برخی بیماران از این مشکلات بی‌اطلاع هستند (*آنوزوگنوزی*)، ولی اکثر بیماران در اوایل سیر بیماری به اختلالات خود آگاهی دارند. تغییر در محیط (سفر، جابجایی، بستری در بیمارستان) سبب برهم‌خوردن پایداری بیمار می‌شود. با گذشت زمان، بیماران در هنگام پیاده‌روی یا در حین رانندگی، مسیر را گم می‌کنند. در کمال شگفتی، ممکن است اختلالی در نزاکت اجتماعی، رفتارهای متداول، و گفتگوهای سطحی مشاهده نشود (حتی تا مراحل بعدی بیماری).

در مراحل میانی AD، بیمار قادر به انجام وظایف خود در محل کار نبوده، به‌سهولت گم شده و دچار سردرگمی می‌شود، و به نظارت روزمره نیاز دارد. زبان مختل می‌شود- ابتدا نام‌گذاری، سپس درک مطلب، و سرانجام فصاحت. مشکلاتی در یافتن واژه‌ها و درازگویی ممکن است در مراحل اولیه مشهود باشند (حتی هنگامی که انجام تست‌های رسمی نشان دهند که نام‌گذاری و فصاحت، سالم هستند). *آپراکسی* رخ داده، و بیماران با مشکلاتی در انجام آزمایه‌های حرکتی متوالی آموخته‌شده مواجه هستند. اختلالات دیداری- مکانی، به‌تدریج لباس‌پوشیدن، غذا خوردن، یا حتی راه‌رفتن را مختل می‌سازند، و بیماران قادر نیستند چیستان‌های ساده را حل کرده یا شکل‌های هندسی را کپی کنند. محاسبات ساده و خواندن ساعت به‌موازات هم دشوار می‌شوند.

در مراحل آخر، برخی افراد همچنان توان سرپا هستند، و بی‌هدف پرسه می‌زنند. از بین رفتن قدرت قضاوت و استدلال، اجتناب‌ناپذیر است. هذیان شایع بوده و معمولاً ساده است و مضامین شایع در آنها سرقت، خیانت، یا تشخیص نادرست هویت است. حدود ۱۰٪ بیماران AD دچار *سندرم کاپگراس* می‌شوند، و معتقدند که فرد مراقب، جای خود را به فردی شیاد داده است. برخلاف دمانس همراه با اجسام لویی (DLB) که در آن، سندرم کاپگراس از علایم ابتدایی است، در AD این سندرم به‌صورت دیررس ظهور می‌کند. مهارگسیختگی و ستیزه‌جویی نامتمایز می‌توانند رخ داده و به‌صورت متناوب با انزوا و انفعال (بی‌ارادگی) دیده می‌شوند. الگوهای خواب- بیداری مختل شده و سرگردانی شب‌هنگام برای سایر اعضای خانواده دردسرساز می‌شود. برخی بیماران درهنگام راه رفتن پای خود را بر روی زمین می‌کشند و دچار ریژیدیتهٔ عضلانی منتشر همراه با کندی و چلفتگی حرکات می‌شوند. بیماران در اغلب موارد حالت پارکینسونی پیدا می‌کنند **(فصل ۴۴۹)** ولی به‌ندرت در هنگام استراحت دچار لرزش کم‌بسامد و با دامنهٔ بالا هستند. هم‌پوشانی قابل‌ملاحظه‌ای میان بیماری پارکینسون (PD) و AD وجود دارد، و برخی بیماران مبتلا به AD، دچار علایم کلاسیک‌تر PD می‌شوند.

در مراحل آخر، بیماران AD دچار ریژیدیته، گنگی، بی‌اختیاری شده، و محدود به بستر می‌شوند، و برای خوردن، لباس‌پوشیدن، و استفاده از دستشویی به کمک نیاز دارند. رفلکس‌های تاندونی بیش‌فعال و حرکات ناگهانی میوکلونیک (انقباض ناگهانی و کوتاه‌مدت عضلات مختلف یا کل بدن) ممکن است به‌طور خودبخود یا در پاسخ به تحریک جسمانی یا شنوایی دیده شوند. در اغلب موارد، مرگ در اثر سوء تغذیه، عفونت‌های ثانویه، آمبولی ریوی، بیماری قلبی، یا شایع‌تر از همه، آسپیراسیون رخ می‌دهد. طول مدت معمول AD، ۸ تا ۱۰ سال بوده، ولی سیر آن از ۱ تا ۲۵ سال متغیر است. به‌دلایلی نامعلوم، برخی بیماران دچار AD، کاهشی ثابت را در عملکرد تجربه کرده، درحالی‌که برخی دیگر، کفه‌هایی طولانی بدون بدترشدن قابل‌ملاحظه‌ای را تجربه می‌کنند.

تشخیص افتراقی

در اوایل سیر بیماری، سایر علل دمانس را باید رد کرد **(به جداول ۱-۳۵، ۳-۳۵، و ۴-۳۵ رجوع کنید)**. بررسی‌های تصویربرداری عصبی (سی‌تی‌اسکن و MRI) الگوی خاص واحدی را در AD نشان نداده و ممکن است در اوایل بیماری، طبیعی باشند. با پیشرفت AD، آتروفی قشری منتشرتر ولی معمولاً بیشتر در بخش خلفی همراه با آتروفی ساختمان‌های حافظه‌ای بخش میانی گیجگاهی مشهود می‌شوند **(فصل ۳۵، شکل ۱-۳۵ را ببینید)**. هدف اصلی از تصویربرداری، رد سایر اختلالات مانند نئوپلاسم‌های اولیه و ثانویه، دمانس عروقی، بیماری منتشر مادهٔ سفید، و هیدروسفالی با فشار طبیعی (NPH) است. تصویربرداری، به افتراق AD از سایر اختلالات اضمحلالی مانند دمانس پیشانی- گیجگاهی (FTD) یا بیماری کروتزفلد- جاکوب (CJD) که دارای الگوهای متمایزی در تصویربرداری هستند نیز کمک می‌کند. بررسی‌های تصویربرداری عملکردی مانند توموگرافی با گسیل پوزیترون

(PET)، کاهش متابولیسم را در قشر گیجگاهی- آهیانه‌ای خلفی در AD نشان می‌دهند (شکل ۱-۳۵ را ببینید). از PET می‌توان برای تشخیص وجود آمیلوئید رشته‌ای در مغز نیز استفاده کرد (شکل ۴-۳۵ را ببینید)، و مثبت بودن PET آمیلوئید امروزه به شرط لازم برای ورود به کارآزمایی‌های درمانی AD تبدیل شده است. مع‌هذا، موانعی که بر سر تفسیر وجود دارند، همچنان استفاده از PET آمیلوئید در ارزیابی بالینی روتین را محدود ساخته‌اند. اگرچه اتصال آمیلوئید با PET، برای AD تیپیک است، ولی بسیاری از افراد مسن‌تر سالم و بدون علامت، برداشت آمیلوئید را نشان می‌دهند، و احتمال ابتلای این افراد به شکل بالینی AD، همچنان در دست مطالعه است.

به‌همین ترتیب، دمانس ناشی از نوعی اختلال غیر AD می‌تواند در بیماری که آمیلوئید مثبت را در تصویربرداری نشان می‌دهد، علت زمینه‌ای باشد. نوار مغزی (الکتروانسفالوگرام-EEG)، طبیعی بوده یا آهسته‌شدن غیر اختصاصی را نشان می‌دهد؛ برای بررسی تشنج‌های متناوب بدون حرکات تشنجی می‌توان از EEG طولانی‌مدت استفاده کرد. بررسی روتین مایع نخاعی نیز طبیعی است. سطح $A\beta_{42}$ در مایع مغزی- نخاعی کاهش می‌یابد، درحالی‌که سطح پروتئین تائو در آن افزایش می‌یابد، ولی ویژگی‌های تست در این عیارسنجی‌ها، چالش‌هایی را در امر تفسیر در برخی بیماران پدید می‌آورند. *اختلال پیشرونده و آهسته در حافظه و تشخیص موقعیت، نتایج طبیعی تست‌های آزمایشگاهی، و سی‌تی‌اسکن یا MRIای که فقط آتروفی هیپوکامپ و قشر مغز را به‌صورت منتشر یا عمدتاً در بخش خلفی نشان می‌دهد، کاملاً به‌نفع AD هستند.* در قریب به ۹۰ درصد از موارد، تشخیص بالینی AD که پس از ارزیابی دقیق مطرح شده باشد، در هنگام کالبدشکافی نیز به‌تأیید می‌رسد، و مواردی که به‌اشتباه تشخیص داده شده‌اند نیز معمولاً در یکی از سه دستهٔ زیر جای می‌گیرند: یکی از سایر اختلالات ایجادکنندهٔ دمانس که در ادامهٔ این فصل شرح داده شده‌اند؛ مخلوطی از AD و پاتولوژی عروقی؛ یا DLB.

برخی نکات راهنمای بالینی ساده، در تشخیص افتراقی مفید هستند. اختلال راه‌رفتن بارز و زودهنگام همراه با اختلال حافظهٔ خفیف، بیانگر دمانس عروقی یا به‌ندرت، NPH است (ادامهٔ مطلب را ببینید). لرزش در حالت استراحت همراه با قامت خمیده، برادی‌کینزی، و چهرهٔ نقابی، بیانگر PD هستند (فصل ۴۴۹). هنگامی که دمانس پس از تشخیص تأییدشدهٔ PD رخ می‌دهد، تشخیص صحیح معمولاً دمانس PD (PDD) است، ولی بسیاری از بیمارانی که این تشخیص برای‌شان مطرح شده است، در کالبدشکافی مخلوطی از AD و بیماری اجسام لویی را نشان خواهند داد. ظهور زودهنگام علایم پارکینسونی به‌همراه نوسان سطح آگاهی، توهم بینایی، یا تشخیص نادرست هویت به‌صورت هذیانی، بیانگر DLB است. الکلیسم مزمن، باید پزشک را به‌فکر جستجوی کمبود ویتامین بیاندازد. از بین رفتن حس موقعیت معصل و ارتعاش، همراه با نشانه‌های بابنسکی، بیانگر کمبود ویتامین B_{12} هستند (فصل ۴۵۶). آغاز زودهنگام تشنج کانونی، بیانگر نئوپلاسم مغزی اولیه یا متاستاتیک است (فصل ۱۱۸). افسردگی قبلی یا فعلی، شک را به اختلال شناختی ناشی از افسردگی برمی‌انگیزاند، هرچند AD می‌تواند علایم یک دورهٔ مقدماتی افسردگی را تقلید کند. وجود سابقهٔ درمان بی‌خوابی، اضطراب، اختلال روان‌پزشکی، یا صرع، بیانگر مسمومیت مزمن دارویی است. پیشرفت سریع ظرف مدت چند هفته یا چند ماه همراه با ریژیدیته و میوکلونوس، بیانگر CJD است (فصل ۴۵۳e). تغییرات بارز رفتاری همراه با سالم ماندن جهت‌یابی و آتروفی کانونی عمدتاً قدامی در تصویربرداری مغزی، وجه مشخصهٔ FTD است. سابقهٔ خانوادگی مثبت دمانس، بیانگر یکی از شکل‌های خانوادگی AD و یا یکی از سایر اختلالات ژنتیک همراه با دمانس مانند FTD (ادامهٔ مطلب را ببینید)، HD (ادامهٔ مطلب را ببینید)، بیماری پریون (فصل ۴۵۳e)، یا آتاکسی‌های ارثی نادر (فصل ۴۵۰) است.

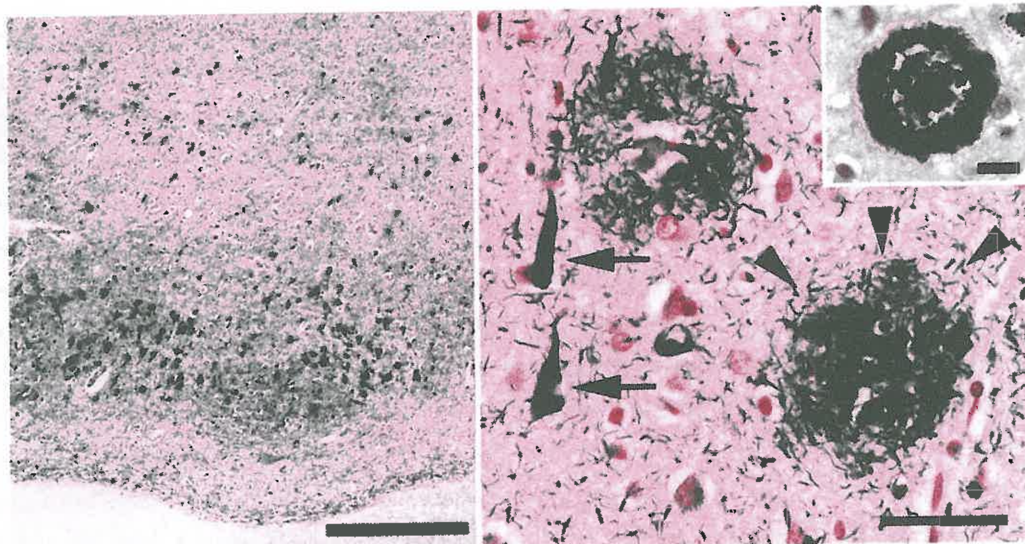
اپیدمیولوژی

مهم‌ترین عوامل خطرساز برای AD، عبارت‌اند از سن بالا و سابقهٔ خانوادگی مثبت. میزان شیوع AD با گذشت هر دهه از زندگی بزرگسالی افزایش یافته، و در جمعیت بالای ۸۵ سال به ۴۰-۲۰ درصد می‌رسد. سابقهٔ خانوادگی مثبت دمانس، بیانگر نقش ژنتیک در AD است، هرچند توارث اتوزومی غالب تنها در ۲ درصد بیماران رخ می‌دهد. جنسیت مؤنث، یک عامل خطرساز مستقل از بیشتر بودن طول عمر زنان در مقایسه با مردان است، و زنان حامل آلل Apo ε4، مستعدتر از مردان حامل ε4 هستند. وجود سابقهٔ تروما به سر همراه با تکان مغزی، خطر ابتلا به AD را افزایش می‌دهد. AD در گروه‌های دارای سطح تحصیلات پایین‌تر، شایع‌تر است، ولی تحصیلات، بر توانایی شرکت در آزمون تأثیر گذاشته و بدیهی است که AD می‌تواند

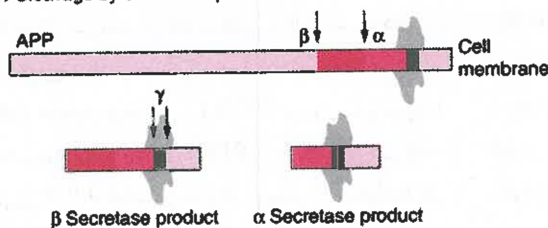
افرادی با هر سطح از تحصیلات را مبتلا سازد. پژوهشگران در یک مطالعه دریافتند که توانایی ابراز زبان نوشتاری پیچیده در اوایل دوران بزرگسالی، با کاهش خطر ابتلا به AD همراه است. عوامل محیطی متعددی از جمله آلومینیوم، جیوه، و ویروس‌ها، به‌عنوان علل AD مطرح شده‌اند، ولی در مطالعاتی دقیق، نقش قابل‌ملاحظه‌ای برای هیچ‌یک از این تماس‌ها به‌اثبات نرسیده است. به‌همین ترتیب، نتایج چندین مطالعه حکایت از آن دارند که مصرف ترکیبات ضد التهاب غیر استروئیدی با کاهش خطر ابتلا به AD همراه است، ولی این خطر، در مطالعات بزرگ آینده‌نگر به‌تأیید نرسیده است. به نظر می‌رسد بیماری عروقی و بالاخص سکتهٔ مغزی، سبب کاهش آستانهٔ بروز بالینی AD می‌شود. به‌علاوه، در بسیاری از بیماران دچار AD، آنژیوپاتی آمیلوئید می‌تواند سبب ایجاد خونریزی‌های میکروسکوپی، خونریزی وسیع در قطعات مغزی، انفارکتوس‌های ایسکمیک عمدتاً در مادهٔ سفید زیرقشری، یا در مواردی نادر، لُکوانسفالوپاتی التهابی شود. دیابت، خطر ابتلا به AD را سه‌برابر افزایش می‌دهد. پژوهشگران هم‌اکنون در حال بررسی موارد زیر به عنوان عوامل خطرساز بالقوهٔ ابتلا به AD هستند: افزایش سطوح کلسترول و هوموسیستئین؛ هیپرتانسیون؛ کاهش سطوح سرمی اسید فولیک؛ پایین بودن میزان مصرف میوه، سبزی، و شراب قرمز ازطریق رژیم‌غذایی؛ و کم‌بودن سطح فعالیت جسمانی.

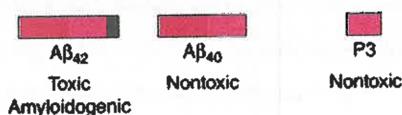
آسیب‌شناسی

در کالبدشکافی، زودرس‌ترین و شدیدترین اضمحلال، معمولاً در بخش میانی قطعهٔ گیجگاهی (قشر اِنتورینال/ پری‌رینال و هیپوکامپ)، بخش جانبی قشر گیجگاهی، و هستهٔ قاعده‌ای مینرت دیده می‌شود. یافته‌های مشخصهٔ میکروسکوپیک، پلاک‌های نوریتیک و NFTها هستند (شکل ۱-۴۴۸). این ضایعات ممکن است در طول افزایش سن طبیعی مغز، به تعداد اندک تجمع یابند، ولی تابلوی غالب را در AD تشکیل می‌دهند. شواهدی روزافزون، حکایت از آن دارند که انواعی از آمیلوئید محلول موسوم به *اُلیگومرها*، می‌توانند سبب اختلال عملکرد سلولی شده و همان مولکول توکسیک ابتدایی در AD باشند. سرانجام، پلیمریزاسیون بیشتر آمیلوئید و تشکیل فیبریل سبب تشکیل پلاک‌های نوریتیک می‌شود که حاوی یک هستهٔ مرکزی از آمیلوئید، پروتئوگلیکان‌ها، Apo ε4، آلفا-آنتی‌کیموتریپسین، و سایر پروتئین‌ها هستند. $A\beta$، نوعی پروتئین شامل ۴۲-۳۹ اسید آمینه است که به‌روش پروتئولیز از یک پروتئین تراغشایی بزرگ‌تر به‌نام *پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید* (APP) – و پس از شکسته شدن APP توسط بتا و گاما سکرتازها– مشتق می‌شود (شکل ۲-۴۴۸). عملکرد طبیعی پپتیدهای $A\beta$ هنوز نامشخص است. APP دارای ویژگی‌های رشد دهندهٔ عصبی و محافظت‌کنندهٔ عصبی است. هستهٔ پلاک، توسط هاله‌ای احاطه شده است که حاوی میکروگلیای فعال‌شده و نوریت‌های دیستروفیک و دارای واکنش ایمنی به تائو است. تجمع $A\beta$ در شریانچه‌های مغزی، *آنژیوپاتی آمیلوئید* نامیده می‌شود. NFTها از رشته‌های کوچک سیتوپلاسمی نورونی تشکیل یافته‌اند که خود متشکل از پروتئین تائوی فسفریله‌شده به‌صورت غیر طبیعی هستند؛ و در زیر میکروسکوپ الکترونی به‌صورت رشته‌های مارپیچی جفت دیده می‌شوند. تائو، به میکروتوبول‌ها متصل شده و آنها را تثبیت می‌سازد، و بدین ترتیب از انتقال آکسونی اندامک‌ها، گلیکوپروتئین‌ها، عصب‌رسانه‌ها، و سایر محموله‌های مهم در سرتاسر نورون حمایت می‌کند. اگر تائو هیپرفسفریله شود، دیگر نمی‌تواند به‌درستی به میکروتوبول‌ها متصل شود و لذا از آکسون به سرتاسر سیتوپلاسم نورون و دندریت‌های دیستال پراکنده شده و لذا به عملکرد آن لطمه وارد می‌شود. سرانجام اینکه، بیماران دچار AD در اغلب موارد دچار پاتولوژی عروقی یا DLB هم‌زمان نیز می‌شوند. در حیوانات آزمایشگاهی مبتلا به AD، کاهش تائوی نورون با وجود آنکه تجمع $A\beta_{42}$ ادامه می‌یابد، سبب کاهش شدت اختلالات شناختی و تشنج شده و لذا امیدهایی را برای درمان‌های کاهندهٔ تائو در انسان در دل پژوهشگران زنده کرده است. به‌لحاظ بیوشیمیایی، AD با کاهش سطوح چندین پروتئین و عصب‌رسانه (و به‌ویژه استیل‌کولین)، آنزیم سازندهٔ آن یعنی کولین استیل‌ترانسفراز، و گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینیک در مغز همراه است. کاهش سطح استیل‌کولین بیانگر اضمحلال نورون‌های کولینرژیک در هستهٔ قاعده‌ای مینرت است که در سرتاسر قشر مغز پراکنده هستند. به‌علاوه، تهی شدن ذخایر نورآدرنرژیک و سروتونرژیک به‌دلیل اضمحلال هسته‌های ساقهٔ مغزی مانند لُکوس سورولئوس و سجاف پشتی رخ می‌دهد، یعنی همان محلی که انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی نورونی دارای واکنش ایمنی نسبت به تائو را می‌توان حتی در افرادی شناسایی کرد که فاقد NFTهای قشری انتورینال هستند.



شکل ۱–۴۴۸ نوروپاتولوژی بیماری آلزایمر. *A*. اضمحلال زودرس رشته‌های کوچک عصبی، حاوی کلافه‌هایی از رشته‌های کوچک عصبی و ریسمان‌های نوروپیل، که بیشتر قطعات گیجگاهی میانی و به‌ویژه نورون‌های هرمی ستاره‌ای را مبتلا می‌سازد که چنانکه در تصویر دیده می‌شود، جزایر لایهٔ ۲ از قشر انتورینال را تشکیل می‌دهند. *B*. در بزرگنمایی بالاتر، ماهیت رشته‌ای کلافه‌ها (*پیکان‌ها*) و ساختمان پیچیدهٔ پلاک‌های نوریتیک (*سرِ پیکان‌ها*) دیده می‌شود که مادهٔ اصلی تشکیل‌دهندهٔ آن $A\beta$ است (در عکس *کوچک‌تر*، رنگ‌آمیزی ایمنی- بافتی- شیمیایی انجام شده بر روی $A\beta$ نشان داده شده است). مقیاس‌ها عبارت‌اند از ۵۰۰ میکرومتر در تصویر *A*، ۵۰ میکرومتر در تصویر *B* و ۲۰ میکرومتر تصویر کوچک‌تر *B*





شکل ۲–۴۴۸ پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) توسط آلفا، بتا، و گاما سکرتازها کاتابولیزه می‌شود. یک مرحلهٔ ابتدایی کلیدی، هضم شدن توسط بتا سکرتاز (BASE) یا آلفا سکرتاز (ADAM10 یا ADAM17 [TACE]) و در نتیجه تولید فرآورده‌های غیر توکسیک کوچک‌تر است. تجزیهٔ فرآوردهٔ بتا سکرتاز توسط گاما سکرتاز (مرحلهٔ ۲) سبب تولید پپتید سمی $A\beta_{42}$ یا پپتید غیر سمی $A\beta_{40}$ می‌شود؛ تجزیهٔ فرآوردهٔ آلفا سکرتاز توسط گاما سکرتاز سبب تولید پپتید غیر توکسیک P3 می‌شود. تولید $A\beta_{42}$ اضافی، یک عامل آغازگر کلیدی آسیب سلولی در بیماری آلزایمر (AD) است. درمان‌های AD بر تلاش جهت کاهش تجمع $A\beta_{42}$ از طریق آنتاگونیزه کردن بتا یا گاما سکرتازها، برانگیختن نوعی آلفا سکرتاز، یا پاکسازی $A\beta_{42}$ متمرکز است که قبلاً و به‌دلیل استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی، تشکیل شده است.



چندین ژن، نقش مهمی را در روند بیماریزایی AD ایفا می‌کنند. یکی از این ژن‌ها، ژن *APP* واقع بر روی کروموزوم ۲۱ است. بزرگسالان مبتلا به تریزومی ۲۱ (سندرم داون) اگر تا سن بالاتر از ۴۰ سالگی زنده بمانند، همواره دچار شاه‌علامت‌های بارز نوروپاتولوژیک AD شده و بسیاری از آنان دچار نوعی دمانس پیشرونده می‌شوند که بر روی عقب‌ماندگی ذهنی زمینه‌ای آنان سوار می‌شود. دوز اضافهٔ ژن *APP* بر روی کروموزوم ۲۱، همان علت آغازگر AD در سندرم داون بزرگسالان بوده و سبب تولید بیش از حد آمیلوئید مغزی می‌شود. در تأیید این فرضیه، مشاهده شده است که برخی از خانواده‌های مبتلا به AD خانوادگی با سن شروع پایین (FAD)، دارای جهش‌های نقطه‌ای در *APP* هستند. این خانواده‌ها اگرچه بسیار به‌ندرت یافت می‌شوند، ولی نخستین نمونه‌ها از انتقال تک‌ژنی اتوزومی غالب AD به‌شمار می‌روند.

تحقیق بر روی خانواده‌های بزرگ دچار FAD در چندین نسل، به کشف دو ژن دیگر مسبب AD به‌نام *پره‌سنیلین‌ها* انجامید. پره‌سنیلین-۱ (*PS-1*) بر روی کروموزوم ۱۴ قرار داشته و پروتئینی موسوم به S182 را رمزگردانی می‌کند. جهش در این ژن می‌تواند سبب ایجاد AD با شروع در سنین پایین شود، به‌طوری‌که سن شروع آن قبل از ۶۰ سالگی و در اغلب موارد قبل از ۵۰ سالگی است، و به‌صورت اتوزومی غالب و با نفوذ بسیار بالا منتقل می‌شود. در خانواده‌هایی با طیف گسترده‌ای از زمینه‌های قومی و نژادی، بیش از ۱۰۰ جهش مختلف در ژن *PS-1* یافت شده‌اند. پره‌سنیلین- ۲ (*PS-2*) بر روی کروموزوم ۱ قرار داشته و پروتئینی به‌نام STM2 را رمزگردانی می‌کند. جهش در ژن *PS-2*، نخستین بار در گروهی از خانواده‌های آمریکایی دارای زمینهٔ قومی وُلگای آلمانی یافت شد. پره‌سنیلین‌ها بسیار هُمولوگ بوده و پروتئین‌های مشابهی را رمزگردانی می‌کنند که در ابتدای امر به‌نظر می‌رسیددارای هفت کنش‌گاه تراغشایی هستند (و به‌همین دلیل *STM* نامیده می‌شوند)، ولی مطالعات بعدی نشان داده‌اند که هشت مورد از چنین کنش‌گاه‌هایی وجود داشته، و یک ناحیهٔ زیرغشایی نهم نیز وجود دارد. هم S182 و هم STM2، پروتئین‌های نورونی سیتوپلاسمی هستند که به‌طور گسترده‌ای در سرتاسر دستگاه عصبی بیان می‌شوند، و با نوعی پروتئین نقل و انتقال سلولی به‌نام sel 12 که در نماتودی به‌نام *سنورابدیتیس الگانس* یافت می‌شود، همولوگ هستند. در بیماران دارای جهش در ژن‌های پره‌سنلین، سطوح پلاسمایی $A\beta_{42}$ افزایش می‌یابند، و جهش‌های *PS-1* نیز سبب افزایش $A\beta_{42}$ در محیط کشت سلولی می‌شوند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد *PS-1* در تجزیهٔ APP در جایگاه گاما سکرتاز نقش داشته، و جهش‌های رخ داده در هر یک از این دو ژن (*APP* یا *PS-1*) می‌توانند اختلالی را در تجزیه توسط گاما سکرتاز پدید آورند. جهش‌های رخ داده در *PS-1*، شایع‌ترین علت FAD با شروع در سنین پایین بوده، و احتمالاً حدود ۷۰–۴۰ درصد کل موارد را تشکیل می‌دهند. جهش‌های رخ داده در *PS-1*، سبب ایجاد AD با سن شروع پایین‌تر (میانگین سن آغاز، ۴۵ سالگی) و سیر کوتاه‌تر و با پیشرفت سریع‌تر (با میانگین طول مدت ۷–۶ سال) در مقایسه با بیماری ناشی از جهش‌های رخ داده در *PS-2* (میانگین سن آغاز، ۵۳ سالگی؛ میانگین طول مدت ۱۱ سال) می‌شوند. اگرچه در برخی از حاملان جهش‌های *PS-2*، دمانس پس از سن ۷۰ سالگی آغاز شده است، ولی جهش‌های رخ داده در پره‌سنلین‌ها به‌ندرت سبب ایجاد AD با شروع در سنین بالا می‌شوند. تست‌های ژنتیک بالینی برای این جهش‌های ناشایع، قابل دسترس بوده، ولی احتمالاً فقط در FAD با شروع در سنین پایین اثربخش بوده و باید به‌همراه مشاورهٔ ژنتیک رسمی انجام گیرند.

ژن Apo ε واقع بر روی کروموزوم ۱۹، در روند بیماریزایی AD نقش دارد. پروتئین مربوطه که آپولیپوپروتئین E نام دارد، در انتقال کلسترول دخیل بوده (فصل ۴۲۱ را ببینید)، و ژن آن دارای سه آلل است: ε2، ε3 و ε4. آلل Apo ε4، سبب افزایش خطر ابتلا به AD (و از جمله شکل‌های تک‌گیر و خانوادگی با شروع در سنین بالا) در جمعیت عمومی می‌شود. حدود ۳۰–۲۴ درصد از جمعیت سفید بدون دمانس، دارای حداقل یک آلل ε4 بوده (با فراوانی آللی ۱۵–۱۲ درصد)، و حدود ۲ درصد آنان هُموزیگوت‌های ε4/ε4 هستند. از میان بیماران مبتلا به AD، ۶۵–۴۰ درصد دارای حداقل یک آلل ε4 بوده، که افزایش بسیار معنی‌داری در مقایسه با افراد شاهد قلمداد می‌شود. در نقطهٔ مقابل، بسیاری از بیماران دچار AD، فاقد هرگونه آلل ε4 بوده، و حاملان ε4 ممکن است هیچ‌گاه دچار AD نشوند. بنابراین، وجود ε4 برای ایجاد AD نه لازم است و نه کافی است. با این حال، آلل Apo ε4 مهم‌ترین عامل خطرساز ژنتیک برای AD تک‌گیر بوده و به‌عنوان نوعی

تعدیل‌کنندهٔ وابسته به دوز این بیماری عمل می‌کند، به‌طوری‌که پایین‌ترین سن شروع، با هُموزیگوزیتهٔ ε4 همراه است. سازوکارهای دقیقی که Apo ε4 از طریق آنها سبب ایجاد خطر ابتلا به AD شده یا شروع آن را تسریع می‌کند، نامشخص هستند، ولی ε4 سبب کاهش کارایی پاکسازی آمیلوئید و نیز سبب تولید قطعات توکسیک حاصل از تجزیهٔ مولکول می‌شود. Apo ε را می‌توان در پلاک‌های نوریتیک شناسایی کرد و می‌تواند در تشکیل کلافه‌هایی از رشته‌های کوچک عصبی نیز دخیل باشد، زیرا به پروتئین تائو متصل می‌شود. Apo ε4 سبب کاهش رشد نوریت در محیط کشت نورونی عقدهٔ ریشهٔ پشتی شده، و احتمالاً بیانگر نقشی زیان‌بار در پاسخ مغز نسبت به آسیب است. برخی شواهد، حکایت از آن دارند که آلل ε2 می‌تواند خطر ابتلا به AD را کاهش دهد. استفاده از تست Apo ε در تشخیص AD هنوز مورد اختلاف نظر است، ولی به‌عنوان نوعی تست پیش‌بینی‌کننده در افراد طبیعی توصیه نمی‌شود، زیرا ارزش پیش‌بینی‌کنندهٔ دقیق آن هنوز مشخص نیست، و بسیاری از افراد دارای آلل ε4 هیچ‌گاه به دمانس مبتلا نمی‌شوند. در بسیاری از افراد هوموزیگوت و هتروزیگوت ε4 که شناختی سالم دارند، کاهش عملکرد متابولیک قشر مغز را در PET نشان داده، که خود بیانگر اختلالات پیش‌علامتی ناشی از AD یا نوعی آسیب‌پذیری ارثی شبکهٔ هدف AD است. در آن دسته از افراد مبتلا به دمانس که معیارهای بالینی AD را برآورده می‌سازند، یافتن آلل ε4 سبب افزایش پایایی تشخیص می‌شود؛ مع‌هذا، عدم وجود آلل ε4 را نمی‌توان مدرکی برعلیه تشخیص AD دانست. به‌علاوه، در تمامی بیماران دچار دمانس، و از جمله افراد دارای آلل ε4، لازم است جستجویی برای علل برگشت‌پذیر اختلال شناخت آنان انجام گیرد. با این حال، Apo ε4 همچنان یگانه مهم‌ترین نشانگر زیستی مرتبط با خطر ابتلا به AD به‌شمار می‌رود، و مطالعات مربوط به نقش عملکردی ε4 و کاربُرد تشخیصی آن به‌سرعت در حال پیشرفت هستند. آلل ε4 هیچ ارتباطی با خطر ابتلا به FTD، DLB یا CJD ندارد، هرچند برخی شواهد و مدارک حکایت از آن دارند که ε4 می‌تواند فنوتیپ اختلالات اضمحلالی غیر از AD، تروما به سر، و سایر آسیب‌های مغزی را افزایش دهند. احتمال می‌رود ژن‌های دیگری نیز در ایجاد AD نقش داشته باشند، به‌ویژه به‌صورت آلل‌های خطر جزئی برای ابتلا به شکل‌های تک‌گیر این بیماری. مطالعات انجام شده بر روی ارتباطات موجود در سطح ژنومی، مطرح‌کنندهٔ نقش احتمالی ژن‌های *CLU* (کلاسترین)، *PICALM* (پروتئین مونتاژ کلاترین متصل شونده به فسفاتیدیل‌اینوزیتول)، و *CR1* (گیرندهٔ شمارهٔ ۱ جزء 3b/4b کمپلمان) هستند. *CLU* ممکن است در بازگردش سیناپسی نقشی داشته باشد، *PICALM* در اندوسیتوز با واسطهٔ کلاترین شرکت می‌کند، و *CR1* ممکن است در پاکسازی آمیلوئید از طریق مسیر کمپلمان نقش داشته باشد. *TREM2*، ژنی است که در التهاب نقش دارد و سبب افزایش احتمال ابتلا به دمانس می‌شود. حاملان جهش هوموزیگوت، دچار نوعی دمانس پیشانی همراه با کیست‌های استخوانی (بیماری ناسو-هاکولا) می‌شوند، در حالی‌که حاملان جهش هتروزیگوت، مستعد ابتلا به AD هستند.

درمان بیماری آلزایمر

به‌رغم عدم وجود علاج قطعی یا نوعی درمان دارویی قوی، درمان AD اقدامی چالش‌برانگیز و در عین حال مسرت‌بخش است. تأکید اصلی، بر تقلیل بلندمدت مشکلات نورولوژیک و رفتاری مربوطه و نیز فراهم آوردن حمایت‌های مراقبتی است.

برقراری رابطه‌ای دوستانه با بیمار، اعضای خانوادهٔ وی، و سایر مراقبان او، برای درمان موفق ضروری است. در مراحل ابتدایی AD، وسایل کمک به حافظه مانند دفتر یادداشت و یادآورهای روزمرهٔ نصب شده در معرض دید، می‌توانند مفید واقع شوند. اعضای خانواده باید بر انجام فعالیت‌های خوشایند تأکید ورزیده و فعالیت‌هایی که سبب افزایش میزان استرس وارد بر بیمار می‌شوند را منع کنند. آشپزخانه، دستشویی، راه‌پله، و اتاق خواب باید ایمن شوند، و بیماران ممکن است سرانجام ناگزیر باشند رانندگی را کنار بگذارند. از بین رفتن استقلال عمل و تغییر محیط ممکن است سبب تشدید سردرگمی، سرآسیمگی، و خشم شوند. «بُریدن» افراد مراقب شایع بوده، و اغلب به انتقال بیمار به آسایشگاه و یا ایجاد مشکلات سلامتی جدیدی در افراد مراقب منجر می‌شود. درنظر گرفتن فواصلی برای استراحت افراد مراقب، می‌تواند به حفظ محیط درمانی بلندمدت موفق کمک کند. استفاده از مراکز مراقبت

روزانه از افراد بزرگسال می‌توانند در این زمینه مفید باشد. گروه‌های حمایتی محلی و ملی، مانند انجمن آلزایمر و اتحادیهٔ مراقبان خانواده، منابع ارزشمندی در این زمینه به‌شمار می‌روند. در سالیان اخیر، دسترسی اینترنتی به این منابع، برای پزشکان و خانواده‌ها فراهم آمده است.

دونه‌پزیل (با دوز هدف ۱۰ میلی‌گرم در روز)، ریواستیگمین (با دوز هدف ۶ میلی‌گرم، دو بار در روز یا چسب ۹/۵ میلی‌گرمی، به‌صورت روزانه)، گالانتامین (با دوز هدف ۲۴ میلی‌گرم در روز، گسترده- رهش)، و ممانتین (با دوز هدف ۱۰ میلی‌گرم، دو بار در روز)، از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) برای درمان AD به‌تأیید رسیده‌اند. تاکرین به‌دلیل توکسیسیتهٔ کبدی، دیگر مصرف نمی‌شود. افزایش دوز برای هر یک از این داروها باید ظرف مدت ۶-۴ هفته صورت گیرد تا عوارض جانبی آنها به‌حداقل ممکن برسد. تأثیر فارماکولوژیک دونه‌پزیل، ریواستیگمین، و گالانتامین، همانا مهار کولین‌استرازها و عمدتاً استیل‌کولین‌استراز است که سبب افزایش سطوح استیل‌کولین در مغز می‌شوند. به‌نظر می‌رسد ممانتین از طریق مسدود کردن گیرنده‌های گلوتامات بیش از حد تحریک‌شدهٔ NMDA (ان- متیل- دی- آسپارتات) عمل می‌کند. نتایج مطالعات متقاطع دو سو کور و دارای گروه شاهد دریافت‌کنندهٔ دارونما که بر روی نقش ممانتین و مهارکننده‌های کولین‌استراز در درمان AD متوسط تا شدید انجام گرفته‌اند، نشان داده‌اند که این داروها سبب بهبود امتیاز عملکرد مراقبان بیماران و نیز کاهش آشکار میزان اُفت امتیاز تست‌های شناختی در مدت ۳ سال می‌شوند. بیمار متوسطی که تحت درمان با نوعی مهارکنندهٔ آنتی‌کولین‌استراز قرار دارد، امتیاز MMSE (آزمون وضعیت روانی مختصر) خود را تا حدود یک سال حفظ می‌کند، درحالی‌که بیمار تحت درمان با دارونما، در همان دورهٔ زمانی ۳-۲ امتیاز اُفت می‌کند. ممانتین که یا به‌تنهایی و یا به‌همراه مهارکننده‌های کولین‌استراز مورد استفاده قرار می‌گیرد، سبب آهسته‌تر شدن اُفت شناخت و کاهش حجم بار تحمیل‌شده بر افراد مراقب بیماران دچار AD متوسط تا شدید می‌شود، ولی برای AD خفیف به‌تأیید نرسیده است. هر یک از این ترکیبات، فقط اثربخشی مختصری در درمان AD دارند. تجویز مهارکننده‌های کولین‌استراز، نسبتاً آسان بوده و عوارض جانبی اصلی آنها عبارت‌اند از علایم گوارشی (تهوع، اسهال، کرامپ‌های شکمی)، تغییر خواب همراه با رؤیاهای ناخوشایند تا واضح، برادی‌کاردی (معمولاً خوش‌خیم)، و گرفتگی‌های عضلانی.

در یک مطالعهٔ مشاهده‌ای آینده‌نگر، مشخص شد که استفاده از درمان جایگزینی با استروژن سبب محافظت زنان به‌میزان حدود ۵۰ درصد از ابتلا به AD می‌شود. به‌نظر می‌رسد این مطالعه، نتایج دو مطالعهٔ قبلی مورد- شاهدی را تأیید می‌کند. متأسفانه، در یک مطالعهٔ آینده‌نگر دارای گروه شاهد دریافت‌کنندهٔ دارونما، مشاهده شد که درمان ترکیبی استروژن- پروژسترون برای زنان یائسهٔ بدون‌علامت، سبب افزایش (و نه کاهش) میزان شیوع دمانس می‌شود. این مطالعه سبب از بین رفتن چشمگیر علاقه به درمان‌های هورمونی برای پیشگیری از دمانس شد. به‌علاوه، هیچ‌گونه منفعتی در درمان AD با استروژن به‌تنهایی یافت نشده است.

در یک کارآزمایی شاهددار بر روی عصارهٔ جینکو *بیلوبا*، مشخص شد که این ترکیب سبب بهبود مختصری در عملکرد شناختی افراد مبتلا به AD و دمانس عروقی می‌شود. متأسفانه، پژوهشگران در یک مطالعهٔ ۶ سالهٔ جامع پیشگیری که در چندین مرکز و با استفاده از جینکو انجام دادند، مشاهده کردند که سرعت پیشرفت به‌سمت دمانس در گروه تحت درمان با جینکو هیچ‌گونه کاهشی نیافته بود.

واکسیناسیون علیه $A\beta_{42}$ در موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به AD بسیار اثربخش بوده، و به پاکسازی آمیلوئید مغزی و پیشگیری از تجمع بیشتر آمیلوئید کمک کرده است. در کارآزمایی‌های انجام شده بر روی انسان، این رویکرد در اقلیتی از بیماران به عوارض تهدیدکنندهٔ حیات منجر از جمله مننگوانسفالیت منجر شده است. یک رویکرد تجربی دیگر برای درمان AD، استفاده از مهارکننده‌های بتا و گاما سکرتاز بوده است که سبب کاهش تولید $A\beta_{42}$ می‌شوند، ولی دو کارآزمایی

نخست دارای گروه شاهد دریافت‌کنندهٔ دارونما که بر روی دو داروی مهارکنندهٔ گاما سکرتاز به‌نام تارن‌فلوربیل و سماگاسیستات انجام گرفتند، با نتایجی منفی همراه بودند، و سماگاسستات ممکن است سبب تسریع اختلال شناخت در مقایسه با افراد شاهد شده باشد. ایمن‌سازی نافعال با استفاده از آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی برعلیه $A\beta_{42}$ در بیماران مبتلا به AD خفیف تا متوسط، آزمایش شده است. نتایج این مطالعات نیز منفی بوده‌اند، و لذا برخی پژوهشگران معتقد بودند که مرحلهٔ بیماری در بیماران تحت درمان، پیشرفته‌تر از آن بوده است که پاسخی به درمان‌های کاهندهٔ آمیلوئید نشان دهد. بنابراین، کارآزمایی‌های جدیدی بر روی افراد بدون علامت مبتلا به AD خفیف، شکل‌های اتوزومی غالب و بدون علامت از AD، و سالمندان دارای شناخت سالم که در بررسی با PET آمیلوئید آنان مثبت بوده است، آغاز شد. پژوهشگران، مطالعه بر روی داروهای تعدیل‌کنندهٔ تجمع و فسفریلاسیون تائو (و از جمله آنتی‌بادی‌های ضد تائو) را به‌عنوان درمان‌های احتمالی برای AD و نیز اختلالات غیر AD مرتبط با تائو (از جمله FTD و فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده) آغاز کرده‌اند.

نتایج چندین مطالعهٔ گذشته‌نگر، حکایت از آن دارند که داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و مهارکننده‌های ۳- هیدروکسی- ۳- متیل‌گلوتاریل- کوآنزیم A (HMG-CoA) ردوکتاز (استاتین‌ها) چنانچه پیش از آغاز بیماری مصرف شوند، ممکن است دارای اثر محافظتی در برابر دمانس داشته باشند، ولی بر روی AD علامت‌دار به‌لحاظ بالینی تأثیری ندارند. سرانجام اینکه، امروزه علاقهٔ فراوانی نسبت به بررسی رابطهٔ بین دیابت و AD در دل پژوهشگران ایجاد شده است، و مطالعاتی بر روی تنظیم انسولین در حال انجام است.

افسردگی خفیف تا متوسط، در مراحل اولیهٔ AD شایع بوده و ممکن است به داروهای ضد افسردگی یا مهارکننده‌های کولین‌استراز پاسخ دهد. مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین (SSRIها) به‌دلیل عوارض جانبی آنتی‌کولینرژیک مختصری که دارند (برای مثال، اسیتالوپرام، با دوز هدف روزانه ۱۰-۵ میلی‌گرم)، به‌طور رایج مصرف می‌شوند. تشنج را می‌توان با لِوِتیراستام درمان کرد، مگر آنکه بیمار تحت درمان با رژیم متفاوتی بوده باشد که قبل از شروع AD، اثربخش بوده باشد. سرآسیمگی، بی‌خوابی، توهم، و ستیزه‌جویی، ویژگی‌های کاملاً دردسرساز برخی از بیماران AD بوده، و این رفتارها می‌توانند سبب انتقال بیماران به آسایشگاه شوند. امروزه از نسل جدیدتر داروهای ضد روان‌پریشی آتیپیک مانند ریسپریدون، کوئتیاپین، و اولانزاپین با دوزهای پایین برای درمان این علایم عصبی- روانی استفاده می‌شود. مطالعات شاهددار انگشت‌شماری که به مقایسهٔ داروها و مداخلهٔ رفتاری در امر درمان سرآسیمگی پرداخته‌اند، نشان داده‌اند که داروها دارای اثربخشی اندک و عوارض جانبی چشمگیر مرتبط با خواب، راه‌رفتن، و عوارض قلبی- عروقی و از جمله افزایش خطر مرگ هستند. تمامی داروهای ضد روان‌پریشی دارای هشدار کادر سیاه FDA بوده و باید در سالمندان مبتلا به دمانس، با احتیاط مصرف شوند؛ مع‌هذا، درمان رفتاری غیر دارویی روزمره و دقیق در اغلب موارد قابل دسترس نبوده و تجویز دارو برای برخی بیماران را ضروری می‌سازد. سرانجام اینکه، از تجویز داروهای دارای اثرات قوی آنتی‌کولینرژیک و از جمله داروهای خواب‌آور نیازمند نسخهٔ پزشک و بدون نیاز به نسخهٔ پزشک (مانند دیفن‌هیدرامین) یا درمان‌های بی‌اختیاری (مانند اُکسی‌بوتینین) باید قطعاً پرهیز کرد.

دمانس عروقی

دمانس همراه با بیماری عروقی مغز را می‌توان به دو دستهٔ کلی تقسیم کرد: دمانس با انفاکتوس‌های متعدد (دمانس مولتی‌انفارکت)، و بیماری مادهٔ سفید منتشر (که *لکوآرایوز*، *لکوانسفالوپاتی آترواسکلروتیک زیرقشری*، یا *بیماری بینزوانگر* نیز نامیده می‌شود). به‌نظر می‌رسد که بیماری عروقی مغز، در آسیا علت به‌مراتب شایع‌تری برای دمانس در مقایسه با اروپا و آمریکای شمالی باشد، که علت این امر شاید افزایش میزان شیوع آترواسکلروز درون‌جمجمه‌ای باشد. افرادی که دچار سکتهٔ مغزی شده‌اند، ممکن است دچار اختلالات شناختی مزمن شوند

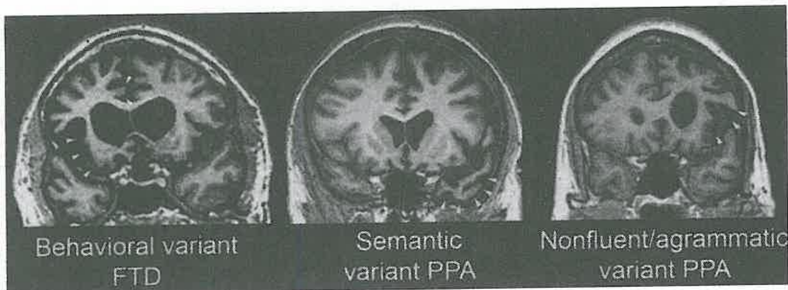
که معمولاً *دمانس مولتی‌انفارکت* نامیده می‌شود. سکته‌های مغزی می‌توانند وسیع یا جزئی (گاهی لاکونار) بوده و معمولاً چندین ناحیهٔ متفاوت از مغز را درگیر می‌سازند. ایجاد دمانس تا حدی به کل حجمی از قشر مغز بستگی دارد که آسیب دیده است. بیماران معمولاً دوره‌های متمایز قبلی از اختلال نورولوژیک ناگهانی را گزارش می‌کنند. بسیاری از بیماران دچار دمانس مولتی‌انفارکت، دارای سابقهٔ هیپرتانسیون، دیابت، بیماری شریان کرونر، یا سایر تظاهرات آترواسکلروز گسترده هستند. در معاینهٔ فیزیکی، ممکن است اختلالات نورولوژیک کانونی مانند همی‌پارزی، نشانهٔ بابنسکی یک‌طرفه، اختلال میدان بینایی، یا فلج بولبار کاذب دیده شوند. سکته‌های مغزی راجعن سبب پیشرفت مرحله‌به‌مرحلهٔ بیماری می‌شوند. تصویربرداری عصبی، مناطق متعددی از انفارکتوس را نشان می‌دهد. بنابراین، شرح حال و یافته‌های تصویربرداری عصبی، این بیماری را از AD افتراق می‌دهند؛ مع‌هذا، AD و انفارکتوس‌های متعدد شایع بوده و گاهی به‌طور هم‌زمان رخ می‌دهند. با افزایش سن طبیعی، آمیلوئید نیز در عروق خونی مغزی تجمع یافته و وضعیتی به‌نام *آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی* (بدون دمانس) را پدید می‌آورد که افراد مسن‌تر را به خونریزی قطعه‌ای و خونریزی‌های میکروسکوپی مغزی مستعد می‌سازد. به‌نظر می‌رسد بیماران مبتلا به AD در معرض خطر بالاتری از نظر ابتلا به آنژیوپاتی آمیلوئید قرار دارند، و همین ارتباط می‌تواند برخی از روابط مشاهده شده میان AD و سکتهٔ مغزی را توجیه کند.

برخی بیماران مبتلا به دمانس، افزایش شدت سیگنال T2 به‌صورت دوطرفه در مادهٔ سفید زیرقشری را در MRI نشان می‌دهند، که *بیماری مادهٔ سفید منتشر* نامیده شده و اغلب در ارتباط با انفارکتوس‌های لاکونار رخ می‌دهد **(شکل ۲-۳۵ را ببینید)**. این دمانس می‌تواند شروعی تدریجی داشته و به‌آهستگی پیشرفت کند، و همین ویژگی‌ها، آن را از دمانس مولتی‌انفارکت افتراق می‌دهد، ولی برخی بیماران دیگر، به‌صورت مرحله به مرحله بدتر می‌شوند که بیشتر وجه مشخصهٔ دمانس مولتی‌انفارکت است. علایم ابتدایی شامل سردرگمی خفیف، بی‌تفاوتی، اضطراب، روان‌پریشی، و اختلالاتی در حافظه، مکان‌یابی، یا عملکردهای اجرایی. مشکلاتی بارز در قضاوت و جهت‌یابی و وابستگی به دیگران برای فعالیت‌های روزمره مدتی بعد ایجاد می‌شوند. سرخوشی، نشئگی، افسردگی، یا رفتارهای پرخاشگرانه نیز با پیشرفت بیماری شایع هستند. نشانه‌های هرمی و مخچه‌ای ممکن است وجود داشته باشند، و اختلال راه‌رفتن در حداقل نیمی از این بیماران دیده می‌شود. در بیماری پیشرفته، بی‌اختیاری ادراری و دیس‌آرتری همراه با سایر علایم بولبار کاذب (مانند دیسفاژی، ناپایداری هیجانی) یا بدون آنها شایع هستند. تشنج یا تکان‌های ناگهانی میوکلونیک در اقلیتی از بیماران ظهور می‌کنند. در اغلب موارد، این اختلال از ایسکمی مزمن حاصل از بیماری انسدادی در شریان‌ها و شریانچه‌های مغزی کوچک و سوراخ‌کننده (میکروآنژیوپاتی) ناشی می‌شود. هر نوع تنگی ایجادکنندهٔ بیماری در عروق مغزی کوچک، می‌تواند عامل زمینه‌ای حیاتی باشد، هرچند که علت اصلی، هیپرتانسیون است. عبارت *بیماری بینزوانگر* باید با احتیاط مورد استفاده قرار گیرد، زیرا نمی‌تواند یک مقولهٔ واحد را به‌وضوح معرفی کند.

سایر علل نادر بیماری مادهٔ سفید نیز با دمانس تظاهر می‌کنند، مانند لکودیستروفی متاکروماتیک بزرگسالان (کمبود آریل‌سولفاتاز A) و لُکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده **(فصل ۱۶۴)**. شکلی از بیماری مادهٔ سفید که به‌صورت غالب به‌ارث می‌رسد، CADASIL (*آرتریوپاتی اتوزومی غالب مغزی همراه با انفارکت‌های زیرقشری و لُکوانسفالوپاتی*) نامیده می‌شود نامیده شده و در ادامه و در مبحث «سایر علل دمانس» شرح داده خواهد شد.

اختلالات میتوکندریایی می‌توانند با دوره‌های شبیه سکتهٔ مغزی تظاهر کرده و می‌توانند به‌صورت انتخابی، سبب آسیب دیدن عقده‌های قاعده‌ای یا قشر مغز شوند. بسیاری از چنین بیمارانی، سایر یافته‌های حکایت‌کننده از نوعی اختلال سیستمیک یا نورولوژیک مانند اُفتالموپلژی، اضمحلال شبکیه، ناشنوایی، میوپاتی، نوروپاتی، یا دیابت را بروز می‌دهند. تشخیص این بیماری دشوار بوده، ولی سطوح لاکتات و پیرووات در سرم یا (به‌ویژه) در مایع مغزی- نخاعی ممکن است غیر طبیعی باشند، و بیوپسی از بافت مبتلا، و ترجیحاً عضله، می‌تواند تشخیص را تأیید کند.

درمان دمانس عروقی باید بر پیشگیری از آسیب ایسکمیک و از طریق تثبیت یا رفع علل زمینه‌ای مانند هیپرتانسیون، دیابت، استعمال دخانیات، یا فقدان فعالیت جسمانی متمرکز باشد. بهبود عملکرد شناختی از دست رفته، بعید بوده، هرچند که وجود نوساناتی با دوره‌هایی از بهبود نیز شایع هستند.



شکل ۳-۴۴۸ سه سندرم بالینی دمانس پیشانی- گیجگاهی (FTD). تصاویر مقاطع MRI تاجی از بیماران نمونهٔ مبتلا به شکل رفتاری از FTD (سمت چپ)، دمانس معنایی (مرکز)، و آفازی بدون‌فصاحت پیشرونده (سمت راست). مناطق آتروفی ابتدایی و شدید در هر سندرم نشان داده شده‌اند (*نوک پیکان‌های سفید*). علایم شکل رفتاری عبارت‌اند از آتروفی پیشانی- جزیره‌ای و کمربندی قدامی، که به قشر پیش‌پیشانی پشتی- جانبی و حدقه‌ای گسترش می‌یابد. در آفازی پیشروندهٔ اولیهٔ (PPA) شکل معنایی، آتروفی گیجگاهی- قطبی بارز دیده می‌شود که اغلب در سمت چپ است. PPA شکل بدون‌فصاحت/ بی‌دستوری، با اضمحلال بارز جزیره‌ای پشتی و اوپرکولار پیشانی همراه است.

طیف اضمحلال قطعه‌ای پیشانی- گیجگاهی

دمانس پیشانی- گیجگاهی (FTD) به گروهی از سندرم‌های بالینی اشاره دارد که وجه اشتراک آنها، پاتولوژی اضمحلال قطعه‌ای پیشانی- گیجگاهی (FTLD) است. FTD اغلب در دهه‌های پنجم تا هفتم آغاز شده و شیوع آن در این گروه سنی به‌اندازهٔ AD است. نتایج مطالعات ابتدایی نشان داده‌اند که FTD ممکن است در مردان شایع‌تر از زنان باشد، هرچند که گزارش‌های اخیر، این یافته را زیر سؤال می‌برند. اگرچه سابقهٔ خانوادگی دمانس شایع است، ولی توارث اتوزومی غالب، تنها در ۲۰-۱۰ درصد کل موارد FTD دیده می‌شود.

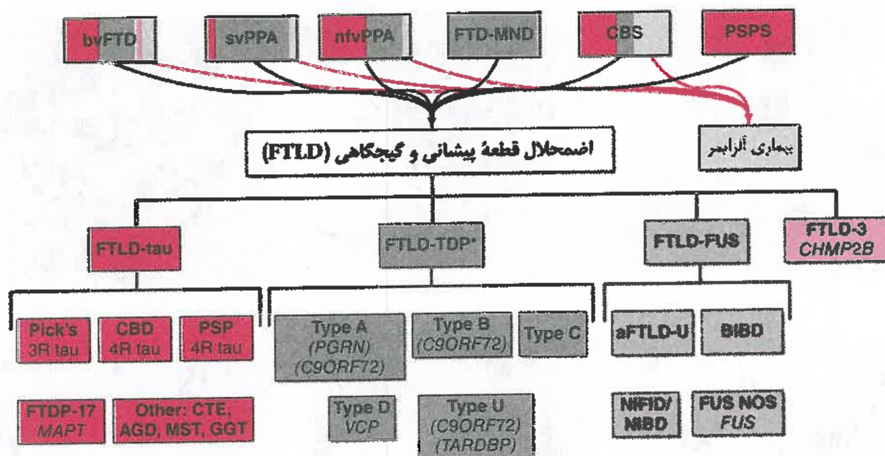
ناهمگونی بالینی مشاهده شده در FTD تک‌گیر و خانوادگی، قابل توجه است. سه سندرم بالینی اصلی شرح داده شده‌اند (شکل ۳-۴۴۸). در نوع رفتاری (bvFTD)، که شایع‌ترین سندرم FTD قلمداد می‌شود، اختلال عملکرد دستگاه‌های اجتماعی و هیجانی خود را به‌صورت بی‌تفاوتی، مهارگسیختگی، رفتارهای جبرگرایانه، از بین رفتن حس همدلی، و پرخوری نشان می‌دهد، که در اغلب موارد ولی نه همیشه با اختلالاتی در کنترل عملکردهای اجرایی همراه است. دو شکل از آفازی پیشروندهٔ اولیه (PPA) یعنی شکل معنایی و شکل بدون‌فصاحت/ بی‌دستوری، در اثر FTLD شایع بوده و در زیر چتر FTD قرار می‌گیرند. در شکل معنایی، بیماران به‌آهستگی توانایی رمزگشایی واژه، شیء، مختص به فرد، و معنای هیجان را از دست می‌دهند، درحالی‌که بیماران دچار شکل بدون‌فصاحت/ بی‌دستوری، دچار ناتوانی مفرط در تولید واژه می‌شوند که اغلب با اختلال بارز تکلم حرکتی همراه است. هر یک از این سه سندرم بالینی، ولی در اغلب موارد bvFTD، ممکن است با بیماری نورون حرکتی (MND) همراه باشند، که در این صورت، از عبارت FTD-MND استفاده می‌شود. به‌علاوه، سندرم قشری- قاعده‌ای (CBS) و سندرم فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده (PSP-S) را می‌توان بخشی از طیف بالینی FTLD دانست. به‌علاوه، بیماران ممکن است در ابتدا به هر یک از سندرم‌های اصلی فوق‌الذکر مبتلا بوده ولی بعداً علایم بارز هر سندرم دیگر را بروز دهند.

یافته‌هایی که بر بالین بیمار یافت می‌شوند، بسته به محل آناتومیک این اختلال متفاوت هستند. اضمحلال با غلبهٔ نیمکرهٔ سمت راست یا اضمحلال متقارن قدامی کمربندی/ میانی پیش‌پیشانی، حدقه‌ای، و جزیره‌ای قدامی، پیش‌بینی‌کنندهٔ bvFTD است. بیماران مبتلا به PPA بدون‌فصاحت/ بی‌دستوری، اضمحلال شکنج پیش‌مرکزی و اوپرکولار پیشانی سمت چپ (غالب) را نشان داده، درحالی‌که آتروفی گیجگاهی قدامی چپ با PPA نوع معنایی تظاهر می‌کند. توانایی ساخت دیداری، محاسبات ریاضی، و جهت‌یابی ممکن است تا اواخر هر نوع سندرم FTD طبیعی باقی بمانند. بسیاری از بیماران دچار آفازی بدون‌فصاحت یا bvFTD پس از مدتی و به‌دلیل گسترش بیماری به ساختمان‌های دیانسفال و ساقهٔ مغزی، دچار PSP-S شده، یا به‌دنبال انتشار بیماری به قشرهای جانبی و پشتی اطراف شیار رولاندو، دچار علایم شبه CBS می‌شوند.

شایع‌ترین جهش‌هایی که به‌شیوهٔ اتوزومی غالب به‌ارث رسیده و سبب FTD می‌شوند، ژن‌های *C9ORF72* (کروموزوم ۹)، *GRN* (کروموزوم ۱۷)، و *MAPT* (کروموزوم ۱۷) را درگیر می‌سازند. گسترش‌های هگزانوکلئوتیدی (GGGGCC) در بخش غیر رمزگردان *C9ORF72*، جدیدتر از بقیه شناسایی شده و شایع‌ترین علت ژنتیک FTD خانوادگی یا تک‌گیر (که معمولاً به‌صورت bvFTD با یا بدون MND) و اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) به‌شمار می‌روند. این گسترش با کاهش بیان mRNA *C9ORF72*، کانون‌های mRNA هسته‌ای حاوی بخش‌های رونویسی‌شدهٔ گسترش مورد نظر و سایر mRNAها، انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی نورونی حاوی پروتئین‌های تکراری دی‌پپتیدی ترجمه شده از mRNA تکراری مورد نظر، و پروتئین متصل‌شونده به DNA پاسخ ترافعال ۴۳ کیلودالتونی (TDP-43) در انکلوزیون‌های گلیال و سیتوپلاسمی نورونی همراه است. اهمیت این علایم گوناگون از نظر بیماریزایی، امروزه موضوع پژوهش‌های فراوان است. جهش‌های *MAPT* سبب تغییر در برش متناوب تائو شده و یا موجب از بین رفتن عملکرد مولکول تائو و در نتیجه ایجاد تغییر در اتصال میکروتوبول‌ها می‌شوند. در مورد *GRN*، جهش‌های رخ داده در توالی رمزگردانی ژن رمزگردان پروتئین پروگرانولین، سبب اضمحلال mRNA در اثر تخریب با واسطهٔ جهش‌های بی‌معنی شده و در واقع مثالی نادر از نوعی جهش اتوزومی غالب را فراهم می‌آورد که سبب عدم کفایت هاپلوئیدی شده و سطح پروتئین پروگرانولین موجود در گردش خون را حدود ۵۰ درصد کاهش می‌دهد. نکتهٔ شگفت‌انگیز آن است که اخیراً گزارش شده است یک بیمار دارای جهش‌های *GRN* بر روی هر دو کروموزوم، دچار لیپوفوشینوز سروئید نورونی شده است، و همین امر، سبب گردید که پژوهشگران بر روی لیزوزوم به‌عنوان محل اختلال عملکرد مولکولی در FTD ناشی از *GRN* متمرکز شوند. پروگرانولین نوعی عامل رشد است که به گیرنده‌های عامل نکروز توموری (TNF) متصل شده و در ترمیم بافتی و رشد تومور دخالت دارد. البته هنوز مشخص نیست که جهش‌های ایجاد شده در پروگرانولین چگونه سبب FTD می‌شوند، ولی محتمل‌ترین سازوکار، شامل اختلال عملکرد لیزوزوم و افزایش التهاب عصبی است. هم جهش در *MAPT* و هم جهش در *GRN*، با علایم پارکینسونی همراه هستند، درحالی‌که ALS نادر است. به‌ندرت، جهش‌های رخ داده در ژن‌های مربوط به پروتئین حاوی والوسین (*VCP*، کروموزوم ۹) و پروتئین 2b بدنهٔ چند- وزیکولی باردار (*CHMP2b*، کروموزوم ۳) نیز سبب ایجاد FTD خانوادگی اتوزومی غالب می‌شوند. جهش‌های رخ داده در ژن‌های *TARDBP* (ژن رمزگردان TDP-43) و *FUS* (رمزگردان الحاق شده در سارکوم [FUS]) (ادامهٔ مطلب را ببینید) سبب ایجاد ALS خانوادگی- گاهی به‌همراه نوعی سندرم FTD- می‌شوند، هرچند که بیماران انگشت‌شماری نیز گزارش شده‌اند که فقط با FTD مراجعه کرده‌اند.

شاه‌علامت آسیب‌شناختی ماکروسکوپی FTLD، عبارت است از آتروفی کانونی قشر پیشانی، جزیره‌ای، و/ یا گیجگاهی، که آن را می‌توان با بررسی‌های تصویربرداری عصبی مشاهده کرد (شکل ۳-۴۴۸) و در هنگام کالبدشکافی نیز در اغلب موارد، در حد مفرط است. مع‌هذا، برخلاف نمای بیماری پیشرفته، بررسی‌های تصویربرداری حکایت از آن دارند که این آتروفی، اغلب به‌صورت کانونی در یک نیمکره آغاز شده و سپس به نواحی دارای اتصالات متقابل به‌لحاظ آناتومیک (و از جمله عقده‌های قاعده‌ای) گسترش می‌یابد. از بین رفتن عصب‌دهی سروتونرژیک قشری در بسیاری از بیماران دیده می‌شود. برخلاف AD، دستگاه کولینرژیک در FTD نسبتاً سالم باقی می‌ماند، و به‌همین دلیل است که مهارکننده‌های استیل‌کولین‌استراز در این گروه از بیماران اثربخشی بسیار اندکی دارند.

اگرچه مطالعات ابتدایی حکایت از آن داشتند که ۳۰-۱۵ درصد از بیماران دچار FTD، در هنگام کالبدشکافی دچار AD بوده‌اند، ولی بهبود پیشرونده در تشخیص بالینی، سبب افزایش دقت پیش‌بینی آسیب‌شناختی شده، و اکثر بیمارانی که در درمانگاه‌های دمانس دارای تخصص در زمینهٔ FTD، تشخیص FTD برای آنان مطرح شده است، علایم آسیب‌شناسی FTLD زمینه‌ای را نشان خواهند داد. یافته‌های میکروسکوپیک مشاهده شده در تمامی بیماران دچار FTLD عبارت‌اند از گلیوز، میکروواکوئولاسیون، و از بین رفتن نورون‌ها، ولی نوع بیماری بر اساس ترکیب پروتئینی انکلوزیون‌های نورونی و گلیال تعیین می‌شود؛ این انکلوزیون‌ها در قریب به ۹۰ درصد بیماران، حاوی تائو یا TDP-43 بوده، و در ۱۰ درصد بقیه، انکلوزیون‌های حاوی FUS دیده می‌شود (شکل ۴-۴۴۸).

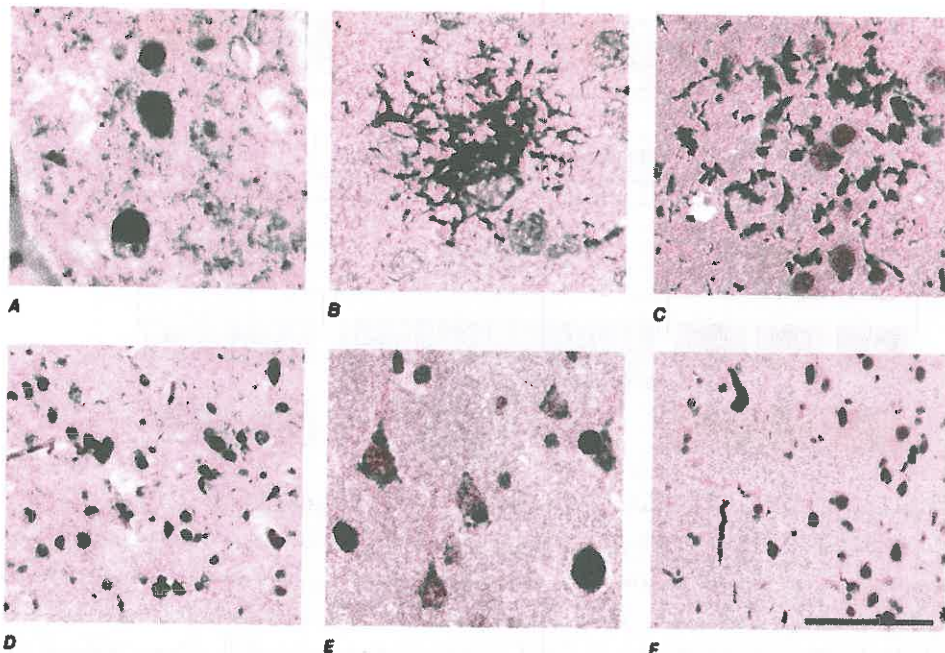


شکل ۴-۴۴۸ **وجه اشتراک سندرم‌های دمانس پیشانی- گیجگاهی، عبارت است از آسیب‌شناسی اضمحلال قطعه‌ای پیشانی- گیجگاهی زمینه‌ای،** که می‌توان آن را بسته به وجود انکلوزیون‌های حاوی تائو، TPD-43، یا FUS در نورون‌ها و گلیا تقسیم‌بندی کرد. ارتباط بین سندرم‌های بالینی و دسته‌های مولکولی اصلی، با رنگ‌های مختلف نشان داده شده‌اند. با وجود بهبود تشخیص سندرمی بالینی، درصد اندکی از بیماران مبتلا به برخی سندرم‌های دمانس پیشانی- گیجگاهی در هنگام کالبدشکافی شواهدی از نوروپاتولوژی بیماری آلزایمر را نشان خواهند داد (رنگ خاکستری). aFTLD-U، اضمحلال قطعه‌ای پیشانی- گیجگاهی آتیپیک همراه با انکلوزیون‌های یوبی‌کوئیتین مثبت؛ AGD، بیماری غلات آرژیروفیلیک؛ BIBD، بیماری جسم انکلوزیونی بازوفیلیک؛ bvFTD، دمانس پیشانی- گیجگاهی نوع رفتاری؛ CBD، اضمحلال قشری- قاعده‌ای؛ پیشانی- گیجگاهی CTE، انسفالوپاتی تروماتیک مزمن؛ FTD-MND، دمانس پیشانی- گیجگاهی همراه با بیماری نورون حرکتی؛ FTDP-17، دمانس پیشانی- گیجگاهی همراه با پارکینسونیسم مرتبط با کروموزوم ۱۷؛ FUS، جوش‌خورده در سارکوم؛ GGT، تائوپاتی گلیال گلبولی؛ MST، تائوپاتی چند- سیستمی؛ nfvPPA، آفازی پیشروندهٔ اولیهٔ نوع بدون‌فصاحت/ بی‌دستوری؛ NIBD، بیماری جسم انکلوزیونی رشتهٔ عصبی؛ NIFID، بیماری انکلوزیون رشتهٔ بینابینی نورونی؛ PSP، فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده؛ PSPS، سندرم فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده؛ svPPA، آفازی پیشروندهٔ اولیهٔ نوع معنایی؛ Type U، نوع غیر قابل‌تقسیم‌بندی.

توکسیسیتهٔ تجمعات تائو و قابلیت گسترش آنها، اساس بیماریزایی بسیاری از موارد خانوادگی بوده و در حال مطرح شدن به‌عنوان عامل اصلی در تائوپاتی‌های تک‌گیر است، هرچند که از بین رفتن عملکرد تثبیت‌کنندهٔ میکروتوبول‌های تائو نیز می‌تواند در این زمینه نقش داشته باشد. در نقطهٔ مقابل، TDP-43 و FUS، پروتئین‌های متصل‌شونده به RNA/DNA هستند که نقش آنها در عملکرد نورونی هنوز تحت مطالعهٔ فعال بوده، ولی یکی از نقش‌های اصلی آنها می‌تواند مراقبت از mRNAها تا رسیدن آنها به نورون دیستال به‌منظور ترجمهٔ وابسته به فعالیت در داخل خارهای دندریتی باشد. از آنجایی‌که این پروتئین‌ها، تجمعات درون‌سلولی نیز تشکیل داده و پیشرفت آناتومیک یکسانی را ایجاد می‌کنند، توکسیسیته و گسترش پروتئین نیز می‌تواند نقش بسیار مهمی را در روند بیماریزایی این FTLD-TDP و FTLD-FUS ایفا کند.

امروزه پژوهشگران به‌طور فزاینده‌ای درمی‌یابند که پروتئین‌های بدتاخورده در بیماری اضمحلال عصبی دارای ویژگی‌های «پریون- مانند» هستند و بدین لحاظ می‌توانند از بدتاخوردگی همتاهای پروتئینی تاخورده به‌صورت طبیعی خود الگوبرداری کنند؛ این فرآیند، سبب تکثیر تصاعدی بدتاخوردگی پروتئین در داخل یک سلول شده و می‌تواند انتشار پروتئین در بین سلول‌ها و حتی در بین سیناپس‌ها را ممکن سازد. این فرضیه می‌تواند توجیهی واحد را برای الگوهای کلیشه‌ای گسترش بیماری فراهم آورد که در هر سندرم مشاهده می‌شوند **(فصل ۴۴۴e)**.

اگرچه عبارت *بیماری پیک* برای توصیف نوعی اختلال اضمحلالی پیشرونده به‌کار می‌رفت که وجه مشخصهٔ آن، درگیری انتخابی قشر جدید گیجگاهی و پیشانی قدامی بود و از نظر آسیب‌شناختی نیز با انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی



شکل ۵-۴۴۸ **نوروپاتولوژی در اضمحلال قطعه‌ای پیشانی- گیجگاهی (FTLD).** FTLD- تائو (*A-C*) و FTLD-TDP (*D-F*)، بیش از ۹۰ درصد بیماران دچار FTLD را تشکیل داده، و بررسی‌های ایمنی- بافتی- شیمیایی، ضایعات مشخصهٔ هر یک از زیرنوع‌های بافتی- آسیب‌شناختی اصلی در هر دسته را آشکار می‌سازد: (*A*) اجسام پیک در بیماری پیک؛ (*B*) آستروسیت کلافه‌ای در فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده؛ (*C*) پلاک آستروسیتی در اضمحلال قشری- قاعده‌ای؛ (*D*) انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی نورونی هلالی یا متراکم کوچک و رشته‌های نوروپیل کوتاه و باریک در FTLD-TDP، نوع A؛ (*E*) انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی نورونی منتشر / گرانولر (همراه با فراوانی نسبتاً اندکی رشته‌های نوروپیل) در FTLD-TDP، نوع B؛ و (*F*) نوریت‌های دیستروفیک بلند و پیچ در پیچ در FTLD-TDP، نوع C. TDP را می‌توان در هستهٔ نورون‌های فاقد انکلوزیون مشاهده کرد، ولی گاهی در سیتوپلاسم نیز یافت شده و انکلوزیون‌هایی را در FTLD-TDP تشکیل می‌دهد. نواحی دارای رنگ ایمونولوژیک عبارت‌اند تائو با تکرار ۳ گانه (*A*)، فسفو- تائو (*A* و *C*) (*A*)، و TDP-43 (*D-F*). رنگ متضاد در مقاطع تهیه‌شده، هماتوکسیلین است. مقیاس، برای تمامی کادرها صدق کرده و در کادرهای *A*، *B*، *C* و *E* معادل ۵۰ میکرومتر و در کادرهای *D* و *F* معادل ۱۰۰ میکرومتر است.

درون‌نورونی (*اجسام پیک*) مشخص می‌شد، ولی امروزه تنها بر یک مقولهٔ بافتی- آسیب‌شناختی خاص FTLD – تائو اطلاق می‌شود. اجسام پیک کلاسیک، آرژیروفیل بوده و با روش نقرهٔ بیلچوفسکی (ولی نه با روش گالیاس) و نیز با رنگ‌آمیزی ایمنی برای تائوی هیپرفسفریله رنگ می‌گیرند. شناسایی سه دستهٔ مولکولی اصلی FTLD، تعیین زیرنوع‌های متمایزی از FTLD را در هر دسته امکان‌پذیر ساخته است. این زیرنوع‌ها، که بسته به ساختمان و نحوهٔ توزیع انکلوزیون‌های گلیال و نورونی تعیین می‌شوند (**شکل ۵-۴۴۸**)، اکثریت بیماران را تشکیل داده، و برخی زیرنوع‌ها نیز با ارتباطات ژنتیک یا بالینی قدرتمندی همراه هستند (**شکل ۴-۴۴۸**). به‌رغم این پیشرفت، با استفاده از داده‌های موجود نمی‌توان صرفاً با استناد بر علایم بالینی، زیرنوع FTLD زمینه‌ای یا حتی دستهٔ مولکولی اصلی را به‌نحوی قابل‌اعتماد پیش‌بینی کرد. تصویربرداری با PET مولکولی و با استفاده از لیگاندهایی که می‌توانند به پروتئین تائوی بدتاخورده متصل شوند، بسیار نویدبخش بوده و از هم‌اکنون برای بررسی بیماران دچار AD و FTD به‌کار می‌رود. از آنجایی‌که FTLD- تائو و FTD-TDP حدود ۹۰ درصد بیماران FTLD را تشکیل می‌دهند، توانایی شناسایی رسوب پروتئین تائوی پاتولوژیک در بدن انسان سبب بهبود چشمگیر دقت پیش‌بینی خواهد شد، به‌ویژه هنگامی که تصویربرداری PET آمیلوئید، منفی باشد.

حجم بار وارده بر افرادی که مراقبت از بیماران مبتلا به FTD را برعهده دارند، بسیار سنگین است، به‌ویژه هنگامی که این بیماری، سبب مختل شدن عملکردهای اصلی هیجانی و شخصیتی عزیزان مبتلا می‌شود. درمان، علامتی بوده و در حال حاضر هیچ‌گونه درمان شناخته‌شده‌ای برای کاهش سرعت پیشرفت یا بهبود علایم وجود ندارد. بسیاری از رفتارهایی که ممکن است با FTD همراه باشند (مانند افسردگی، پرگویی، رفتارهای اجبارگونه، و تحریک‌پذیری) را می‌توان با تجویز داروهای ضد افسردگی و به‌ویژه SSRIها تقلیل داد. ارتباط هم‌زمان با اختلالات حرکتی مانند پارکینسونیسم، تجویز محتاطانهٔ داروهای ضد روان‌پریشگی (که می‌تواند این مشکل را تشدید سازد) را ایجاب می‌کند.

سندرم فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده (PSP-S؛ که سندرم استیل- ریچاردسون- اُلسِفسکی نیز نامیده می‌شود)، نوعی اختلال اضمحلالی است که ساقهٔ مغزی، عقده‌های قاعده‌ای، ساختمان‌های لیمبیک، و مناطق خاصی از قشر مغز را درگیر می‌سازد. به‌لحاظ بالینی، PSP-S با سقوط و تغییرات شخصیتی جزئی (مانند ریژیدیتهٔ ذهنی، تکانشگری، یا بی‌تفاوتی) یا تغییراتی در عملکردهای اجرایی همراه است. پس از مدت زمان اندکی، نوعی سندرم چشمی- حرکتی پیشرونده ایجاد می‌شود که با حرکاتی ناگهانی با موج مربع‌شکل آغاز شده و سپس ساکادهای آهسته (که در جهت عمودی بدتر از جهت افقی هستند) و در نهایت فلج چشم فوق‌هسته‌ای پیشرونده ایجاد می‌شود. دیس‌آرتری، دیسفاژی، و ریژیدیتهٔ محوری متقارن می‌توانند علایم بارزی باشند که در هر مقطع از این بیماری ظهور می‌کنند. قامت سفت و ناپایدار همراه با اکستانسیون بیش از حد گردن و راه‌رفتن آهسته، همراه با حرکات ناگهانی و سقوط، از مشخصات بارز هستند. سقوط‌های مکرر بدون توجیه و گاهی شدید، شایع بوده و ثانویه به ترکیبی از ریژیدیتهٔ محوری، عدم توانایی نگاه‌کردن به پایین، و ضعف در قضاوت رخ می‌دهند. حتی هنگامی که حرکات ارادی چشم بیماران، بسیار محدود باشد، رفلکس‌های چشمی- سری‌شان پابرجا باقی می‌ماند (که با استفاده از مانور سر عروسک عمودی نشان داده می‌شود)؛ بنابراین، اختلال چشمی- حرکتی مربوطه، فوق‌هسته‌ای است. دمانس، با bvFTD هم‌پوشانی داشته، و با بی‌تفاوتی، اختلال عملکرد اجرایی پیشانی، ضعف در قضاوت، آهسته شدن فرآیندهای تفکر، اختلال در فصاحت کلامی، و مشکلاتی در اقدامات متوالی و رفتن از یک آزمایه به سراغ آزمایهٔ دیگر مشخص می‌شود. این علایم، در هنگام مراجعه شایع بوده و اغلب قبل از سندرم حرکتی مربوطه دیده می‌شوند. برخی بیماران که به‌لحاظ پاتولوژیک برای آنان تشخیص PSP مطرح می‌شود، در ابتدا دچار آفازی بدون‌فصاحت یا اختلال کلام حرکتی شده و سپس به‌سمت PSP-S کلاسیک پیشرفت می‌کنند. پاسخ به اِل- دوپا محدود بوده یا دیده نمی‌شود؛ هیچ درمان دیگری وجود ندارد. مرگ ظرف مدت ۱۰-۵ سال پس از شروع بیماری رخ می‌دهد. در اینجا نیز همانند بیماری پیک، عبارت PSP بیش از پیش برای اشاره به یک مقولهٔ بافتی- آسیب‌شناختی خاص در دستهٔ FTLD- تائو به‌کار می‌رود. در PSP، تجمع تائوی هیپرفسفریله با تکرار ۴ گانه در داخل نورون‌ها و گلیا دیده می‌شود. انکلوزیون‌های نورونی اغلب شکل NFTها را به‌خود می‌گیرند، که می‌توانند در نورون‌های دیانسفال، هستهٔ دندانه‌ای مخچه، و ساقهٔ مغزی، بزرگ، کروی («گلوبوز»)، و خشن باشند. رسوب تائو در ساختمان‌های زیرقشری (و از جمله هستهٔ زیرتالاموسی، گلوبوس پالیدوس، جسم سیاه، لوکوس سورولئوس، مادهٔ خاکستری اطراف مجرای مرکزی، تکتوم، هسته‌های حرکتی چشم، و هستهٔ دندانه‌دار مخچه) بیشتر بارز است. NFTهای قشر جدید، مانند آنچه در AD دیده می‌شوند، اغلب شکلی شبیه به شعله داشته، ولی در زیر میکروسکوپ الکترونی، می‌توان دید که کلافه‌های PSP شامل توبول‌های مستقیم هستند، و نه رشته‌های مارپیچی جفت که در AD یافت می‌شوند. به‌علاوه، PSP با پاتولوژی‌های گلیال تائو- مثبت بارزی مانند آستروسیت‌های کلافه‌ای (**شکل ۵-۴۴۸**)، آستروسیت‌های خاردار، و انکلوزیون‌های اُلیگودندروگلیال مارپیچی («اجسام مارپیچی») همراه است. اکثر بیماران مبتلا به PSP-S، در هنگام کالبدشکافی نشانه‌های PSP را بروز می‌دهند، درحالی که تعداد اندکی از آنان نشانه‌های نوعی تائوپاتی دیگر (اضمحلال قشری- قاعده‌ای [CBD] یا بیماری پیک؛ **شکل ۴-۴۴۸**) را نشان خواهند داد.

PSP علاوه بر هم‌پوشانی با FTD و CBS (ادامهٔ مطلب را ببینید)، در اغلب موارد با *بیماری پارکینسون* (PD) نهان‌زاد اشتباه گرفته می‌شود. اگرچه نگاه به بالا در سالمندان مبتلا به PD، ممکن است محدود باشد، ولی آنان دچار پارزی در نگاه به پایین یا سایر اختلالات حرکات ارادی چشم که به‌طور معمول در PSP مشاهده می‌گردند، نمی‌شوند. دمانس در قریب به ۲۰

درصد از بیماران دچار PD رخ می‌دهد، که دلیل آن در اغلب موارد، ظهور نوعی سندرم شبهDLB تمام‌عیار است. به‌علاوه، سندرم‌های رفتاری مشاهده شده به‌همراه DLB، با سندرم‌های رفتاری مشاهده شده به‌همراه PD تفاوت دارند (ادامهٔ مطلب را ببینید). احتمال ایجاد دمانس در PD، با افزایش سن، افزایش شدت نشانه‌های خارج‌هرمی، افزایش طول مدت بیماری، و وجود افسردگی، افزایش می‌یابد. آن دسته از بیماران دچار PD که به دمانس مبتلا می‌شوند، در تصویربرداری عصبی نیز آتروفی قشری را نشان می‌دهند. به‌لحاظ عصبی-آسیب‌شناختی، ممکن است تغییرات ناشی از AD در قشر مغز، انکلوزیون‌های آلفا- سینوکلئین ناشی از LBD هم در سیستم لیمبیک و هم در قشر مغز، یا هیچ‌گونه تغییرات میکروسکوپی اختصاصی به‌غیر از گلیوز و از بین رفتن نورون‌ها دیده شوند. PD به‌تفصیل در فصل ۴۴۹ شرح داده خواهد شد.

سندرم قشری- قاعده‌ای (CBS)، نوعی اختلال حرکتی-دمانس با سرعت پیشرفت آهسته است که با آتروفی شدید در قشر اطراف شیار رولاندو و عقده‌های قاعده‌ای (جسم سیاه و استریاتوپالیدوم) همراه می‌باشد. بیماران معمولاً با شروع نامتقارن ریژیدیته، دیستونی، میوکلونوس، و آپراکسی در یک اندام مراجعه کرده که گاهی نیز با پدیدهٔ *اندام بیگانه* همراه است که در آن، اندام مبتلا، حرکات غیر ارادی مانند چنگ‌زنی، وَر رفتن، جُنبیدن، یا بازگشت به حالت قبل را بروز می‌دهد. در نهایت، CBS به‌حالت دوطرفه درآمده و به دیس‌آرتری، راه‌رفتن آهسته، لرزش در هنگام اقدام، و نوعاً دمانس با غلبهٔ قشر پیشانی منجر می‌گردد. با وجود آنکه CBS به سندرم بالینی مربوطه اشاره دارد، CBD به نوعی مقولهٔ اختصاصی بافتی- آسیب‌شناختی FTLD- تائو اطلاق می‌شود (شکل ۴-۴۴۸). اگرچه زمانی تصور می‌شد که CBS پاتوگنومونیک CBD است، ولی امروزه بیش از پیش مشخص شده است که CBS می‌تواند در اثر CBD، PSP، FTLD-TDP، یا حتی AD ایجاد شود. در CBD، علایم میکروسکوپیک عبارت‌اند از نورون‌های تائو- مثبت بدون رنگ و بالون‌شکل؛ پلاک‌های آستروسیتی (شکل ۵-۴۴۸)؛ و سایر پاتومُرفولوژی‌های تائوی گلیال دیستروفیک که با موارد مشاهده شده در PSP هم‌پوشانی دارند. به‌طور اخص، CBD با تائوپاتی شدید در مادهٔ سفید زیرقشری همراه است که از اجسام مارپیچی اُلیگودندروگلیال و رشته‌هایی تشکیل یافته است. همان‌طور که در شکل ۴-۴۴۸ نشان داده شده است، بیماران مبتلا به bv-FTD، PPA بدون‌فصاحت/ بی‌دستوری، و PSP-S نیز ممکن است در هنگام کالبدشکافی، CBD را نشان دهند، که خود بر اهمیت افتراق واژه‌شناسی از ساختارهای بالینی و آسیب‌شناختی تأکید دارد. درمان CBS، همچنان علامتی بوده، و هیچ‌گونه درمان تعدیل‌کنندهٔ بیماری وجود ندارد.

دمانس بیماری پارکینسون و دمانس همراه با اجسام لویی

سندرم‌های دمانس پارکینسونی، در دست مطالعات گسترده بوده، و در بسیاری از موارد، پاتولوژی نوریت لویی و جسم لویی دیده می‌شود که از بخش تحتانی ساقهٔ مغزی صعود کرده و وارد جسم سیاه، سیستم لیمبیک، و قشر مغز می‌شود. وجوه مشخصهٔ سندرم بالینی CBD، عبارت‌اند از توهم بینایی، پارکینسونیسم، نوسان سطح آگاهی، سقوط، و RBD (اختلال رفتار خواب REM [خواب همراه با حرکات سریع چشم]). دمانس می‌تواند قبل از ظهور پارکینسونیسم یا پس از آن ایجاد شود. بنابراین، یک حالت، در بیماران دچار PD طولانی‌مدت و بدون اختلال شناخت رخ می‌دهد که به‌آهستگی، دچار نوعی دمانس می‌شوند که با توهم بینایی و نوسان سطح هشیاری همراه است. هنگامی که این حالت پس از تشخیص اثبات‌شدهٔ PD رخ دهد، بسیاری از پژوهشگران از عبارت *دمانس بیماری پارکینسون* (PDD) استفاده می‌کنند. در برخی بیماران دیگر، دمانس و سندرم عصبی- روانی مربوطه قبل از پارکینسونیسم یا همراه با آن ظهور می‌کنند، که این مجموعه را DLB می‌نامند. هم PDD و هم DLB ممکن است به‌همراه یا متعاقب علایمی دیده شوند که قابل انتساب به پاتولوژی ساقهٔ مغزی در زیر جسم سیاه هستند، از جمله یبوست، سبکی سر وضعیتی، یا RBD، و بسیاری از پژوهشگران این اختلالات را نقاطی بر روی طیف پاتولوژی آلفا- سینوکلئین می‌دانند.

بیماران مبتلا به PDD و DLB، نسبت به تغییرات متابولیک بسیار حساس بوده، و در برخی بیماران، نخستین تظاهر بیماری، نوعی دلیریوم است که اغلب در اثر عفونت، داروی جدید، یا سایر اختلالات سیستمیک ایجاد می‌شود. دلیریوم توهمی ناشی از اِل- دوپا (که برای علایم پارکینسونی قابل انتساب به PD تجویز می‌شود) نیز می‌تواند به‌همین ترتیب، نکتهٔ راهنمای اولیه برای مطرح شدن تشخیص PDD یا

DLB باشد. در نقطهٔ مقابل، بیماران دچار توهم و اختلالات شناختی خفیف ممکن است تحت درمان با داروهای ضد روان‌پریشی تیپیک یا آتیپیک قرار گیرند، که در دوزهای پایین و به‌دلیل از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه به‌صورت بدون علامت و ناشی از DLB، سبب ایجاد پارکینسونیسم شدید می‌شوند. حتی بدون وجود عامل برانگیزاننده نیز ممکن است نوسانات چشمگیری در DLB مشاهده شوند که با سردرگمی دوره‌ای یا حتی بُهت آمیخته با فواصل هشیاری همراه هستند. مع‌هذا، به‌رغم الگوی نوسانی، علایم بالینی اصلی برخلاف دلیریوم، پابرجا باقی می‌مانند، که پس از اصلاح عامل برانگیزاننده، برطرف می‌شوند. به‌لحاظ شناختی، حافظه در DLB تا حدی حفظ می‌گردد، ولی اختلالات اجرایی و دیداری- مکانی شدیدتری در مقایسه با بیماران دچار مراحل ابتدایی AD مشاهده می‌شوند.

ویژگی عصبی- آسیب‌شناختی اصلی در DLB، همانا وجود اجسام لویی و نوریت‌های لویی در سرتاسر هسته‌های اختصاصی **ساقهٔ مغزی، جسم سیاه، آمیگدال**، شکنج کمربندی، و در نهایت، قشر جدید است. اجسام لویی، در واقع انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی داخل نورونی هستند که با یوبی‌کوئیتین و PAS (پریودیک اسید- شیف) رنگ می‌گیرند، ولی امروزه شناسایی آنها با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد آلفا- سینوکلئین که نوعی پروتئین پیش‌سیناپسی است، انجام می‌پذیرد. اجسام لویی از رشته‌های عصبی مستقیم به‌طول ۲۰-۷ نانومتر تشکیل یافته‌اند که در اطراف آنها، موادی بی‌شکل وجود داشته و حاوی اپی‌توپ‌هایی هستند که با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد آلفا- سینوکلئین، یوبی‌کوئیتین، و پروتئین‌های فسفریله و غیر فسفریلهٔ رشته‌های عصبی شناسایی می‌شوند. اجسام لویی معمولاً در جسم سیاه بیماران دچار PD نهان‌زاد یافت می‌شوند، و در همین جسم سیاه است که آنها را می‌توان به‌سهولت و با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین مشاهده کرد. کمبود کولینرژیک بسیار شدید، که از درگیری هستهٔ پایکی- پل مغزی و مغز پیشین قاعده‌ای نشأت می‌گیرد، در بسیاری از بیماران مبتلا به DLB وجود داشته و می‌تواند از عوامل دخیل در نوسانات، بی‌توجهی، و توهم بینایی باشد.

به‌دلیل شایع بودن هم‌ابتلایی DLB با AD، و کمبود کولینرژیک در DLB، مهارکننده‌های کولین‌استراز در اغلب موارد فواید چشمگیری داشته، سبب کاهش توهم، تثبیت علایم هذیانی، و حتی کمک به RBD در برخی بیماران می‌شوند. برنامه‌های ورزشی سبب می‌شوند که عملکرد حرکتی به حداکثر ممکن رسیده و فرد بیمار را از آسیب‌های ناشی از سقوط محافظت می‌کنند. برای درمان روان‌پریشی، تجویز داروهای ضد روان‌پریشی ممکن است ضرورت یابد، ولی این داروها می‌توانند حتی در دوزهای پایین نیز سبب بدتر شدن سندرم‌های خارج‌هرمی شده و خطر مرگ را افزایش دهند. بیماران مبتلا به DLB نسبت به داروهای دوپامینرژیک بسیار حساس بوده، و لذا دوز این داروها باید به‌دقت تنظیم شود؛ تجویز هم‌زمان نوعی مهارکنندهٔ کولین‌استراز، می‌تواند قابلیت تحمل بیمار را افزایش دهد.

سایر علل دمانس

بیماری‌های پریونی مانند *بیماری کروتزفلد- جاکوب* (CJD)، بیماری‌های اضمحلال عصبی نادر (با شیوع حدود ۱ مورد در هر میلیون نفر) هستند که سبب ایجاد دمانس، نشانه‌های قشری کانونی، ریژیدیته، و میوکلونوس شده، و در مدت کمتر از ۱ سال پس از ظهور علایم برای نخستین بار، موجب مرگ می‌شوند. سرعت پیشرفت مشاهده شده در CJD، در AD ناشایع بوده و لذا افتراق بین این دو اختلال معمولاً آسان است. CBD و DLB، یعنی دمانس‌های اضمحلالی دارای سرعت پیشرفت سریع‌تر که با اختلالات حرکتی بارزی همراه هستند، به‌احتمال بیشتری ممکن است با CJD اشتباه گرفته شوند. تشخیص افتراقی CJD شامل سایر بیماری‌های ایجادکنندهٔ دمانس با سرعت پیشرفت بالا مانند انسفالیت‌های ویروسی یا باکتریایی، انسفالوپاتی هاشیموتو، واسکولیت دستگاه عصبی مرکزی، لنفوم، یا سندرم‌های پارانئوپلاستیک/ خود- ایمنی است. وجود کمپلکس‌های دوره‌ای کاملاً غیر طبیعی در EEG و نواری شدن قشر مغز و افزایش شدت سیگنال عقده‌های قاعده‌ای در MRI به‌روش بازیابی معکوس با جریان مایع (FLAIR)، از ویژگی‌های تشخیصی CJD بوده، هرچند در مواردی نادر، تشنج منتشر یا کانونی طولانی می‌تواند نمای مشابهی را در تصویربرداری ایجاد کند. **بیماری‌های پریونی به تفصیل در فصل ۴۵۳e شرح داده خواهند شد.**

بیماری هانتینگتون (HD) **(فصل ۴۴۹)** نوعی اختلال مغزی اضمحلالی اتوزومی غالب است. شاه‌علامت‌های بالینی HD عبارت‌اند از کُره، اختلال رفتاری، و اختلال در عملکردهای

اجرایی. علایم معمولاً در دههٔ چهارم یا پنجم آغاز شده، ولی طیف گسترده‌ای را از دوران کودکی تا پس از ۷۰ سالگی دربرمی‌گیرد. حافظه در اغلب موارد تا اواخر بیماری مختل نمی‌شود، ولی توجه، قضاوت، خود- آگاهی، و عملکردهای اجرایی اغلب در همان مراحل ابتدایی بیماری مختل می‌شوند. افسردگی، بی‌تفاوتی، انزوای اجتماعی، تحریک‌پذیری، و مهارگسیختگی متناوب شایع هستند. هذیان و رفتار وسواسی- جبری ممکن است رخ دهند. طول مدت بیماری متغیر بوده، ولی معمولاً حدود ۱۵ سال ادامه می‌یابد.

هیدروسفالی با فشار طبیعی (NPH) نوعی سندرم نسبتاً ناشایع ولی قابل درمان است. ویژگی‌های بالینی، فیزیولوژیک، و تصویربرداری عصبی NPH باید به‌دقت از ویژگی‌های دمانس‌های دیگر همراه با اختلال راه‌رفتن افتراق داده شوند. از دیرباز، بسیاری از بیمارانی که با تشخیص NPH تحت درمان قرار گرفته‌اند، از دمانس‌های دیگر و به‌ویژه AD، دمانس عروقی، DLB، و PSP رنج می‌بُردند. سه‌گانهٔ بالینی NPH شامل راه‌رفتن غیر طبیعی (آتاکسیک یا آپراکسیک)، دمانس (معمولاً خفیف تا متوسط و با غلبهٔ اختلال در عملکردهای اجرایی)، و فوریت یا بی‌اختیاری ادرار است. در تصویربرداری عصبی، بزرگ شدن بطن‌ها (هیدروسفالی) همراه با آتروفی مختصر یا بدون آن دیده می‌شود، هرچند که شیارهای سیلویوس ممکن است کاملاً باز به‌نظر برسند (که اصطلاحاً «boxcarring» نامیده می‌شود)، و می‌تواند با آتروفی اطراف شیار سیلویوس اشتباه گرفته شود. این سندرم، نوعی هیدروسفالی ارتباطی همراه با باز بودن مجرای سیلویوس است (شکل ۳-۳۵)؛ یعنی برخلاف تنگی مجرای مرکزی، که در آن، مجرای سیلویوس کوچک است. فشار بازشدگی در هنگام پونکسیون کمری، در محدودهٔ حد بالای طبیعی قرار می‌گیرد، و شمارش سلولی، گلوکز، و پروتئین CSF طبیعی هستند. NPH ممکن است در اثر انسداد در مسیر جریان طبیعی CSF بر روی قسمت‌های محدب مغز و تأخیر در بازجذب به‌داخل سیستم وریدی رخ دهد. ماهیت مواج این فرآیند، سبب می‌شود که بطن‌های جانبی بزرگ شده و فشار CSF نیز به‌میزان نسبتاً اندکی افزایش یابد. ادم احتمالی، کشیدگی، و تغییر شکل مسیرهای مادهٔ سفید زیر پیشانی می‌توانند سبب ایجاد علایم بالینی شوند، ولی پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای دقیق آن هنوز نامشخص است. برخی بیماران شرح حالی از بیماری‌هایی را ارائه می‌دهند که سبب ایجاد جوشگاه در مننژ (و در نتیجه جلوگیری از بازجذب CSF) می‌شوند، مانند مننژیت قبلی، خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای، یا تروما به سر. برخی بیماران دیگر که دچار هیدروسفالی مادرزادی بلندمدت ولی بدون علامت هستند، ممکن است در دوران بزرگسالی دچار اختلال در راه‌رفتن یا حافظه شوند که با NPH به‌اشتباه گرفته می‌شود. بیماران دچار NPH برخلاف بیماران دچار AD، از اختلال راه‌رفتن بارز و زودرس شکایت دارند که بدون آتروفی قشری در سی‌تی‌اسکن یا MRI است.

پژوهشگران تلاش‌های متعددی را در جهت بهبود تشخیص NPH با استفاده از بررسی‌های اختصاصی گوناگون و پیش‌بینی موفقیت تعبیهٔ شانت بطنی به‌عمل آورده‌اند. این تست‌ها شامل سیسترنوگرافی رادیونوکلید (که تأخیر در جذب CSF را بر روی نواحی محدب نشان می‌دهد) و تلاش‌های گوناگون برای پایش و تغییر ماهیت پویای جریان CSF و از جمله تست انفوزیون با فشار ثابت هستند. البته اختصاصیت یا اثربخشی هموارهٔ هیچ‌یک از این تست‌ها به‌اثبات نرسیده است. بهبود گذرا در راه‌رفتن یا قدرت شناخت، ممکن است پس از پونکسیون کمری (یا پونکسیون‌های متوالی) با خارج ساختن ۵۰-۳۰ میلی‌لیتر CSF ایجاد شود، ولی هنوز اثبات نشده است که این یافته نیز می‌تواند در تمامی موارد، بهبود پس از تعبیهٔ شانت را پیش‌بینی کند. شاید قابل اعتمادترین راهبُرد، همانا ارزیابی دقیق در حالت بستری، قبل و در حین و پس از تخلیهٔ CSF از طریق پونکسیون کمری باشد. گهگاه، هنگامی که بیمار مبتلا به AD با اختلال راه‌رفتن (گاهی به‌دلیل آسیب عروقی زیرپیشانی هم‌زمان) و یا با عدم وجود آتروفی قشر مغز یا آتروفی خفیف آن در سی‌تی‌اسکن یا MRI مراجعه می‌کند، افتراق NPH از AD می‌تواند چالش‌برانگیز باشد. آتروفی هیپوکامپ در MRI، به‌نفع AD بوده، درحالی‌که راه‌رفتن مشخص «مغناطیسی» همراه با چرخش مفصل ران به‌سمت خارج، کم بودن فاصلهٔ پا از زمین در هنگام راه‌رفتن، و گام‌های کوتاه به‌همراه ناپایداری یا منحرف شدن بارز تنه، به‌نفع NPH است. هنگامی که هیدروسفالی در بررسی‌های تصویربرداری مشاهده نمی‌شود، باید از مطرح کردن تشخیص NPH پرهیز کرد (حتی چنانچه علایم بیمار از سایر جهات با این تشخیص مطابقت داشته باشند). سی تا پنجاه درصد بیمارانی که پس از بررسی دقیق، تشخیص NPH برای‌شان مطرح می‌شود، به‌دنبال

تعبیهٔ شانت بهبود خواهند یافت. راه‌رفتن ممکن است بیشتر از شناخت بهبود یابد، ولی موارد پرشمار گزارش شده از عدم بهبود شناخت، ممکن است به‌دلیل ابتلای هم‌زمان بیمار به AD بوده باشد. بهبود کوتاه‌مدت نیز شایع است. بیماران باید به‌دقت برای تعبیهٔ شانت انتخاب شوند، زیرا هماتوم تحت‌سخت‌شامه‌ای، عفونت، و عدم کارایی شانت از عوارض شناخته‌شده بوده و می‌توانند سبب شوند بیمار مسنی که از قبل به دمانس خفیف مبتلا بوده است، زودتر از موعد معمول به آسایشگاه منتقل شود.

هیپوتانسیون درون‌جمجمه‌ای، که گاهی sagging brain syndrome نیز نامیده می‌شود، اختلالی است که در اثر کاهش فشار CSF ایجاد شده و سبب وارد آمدن فشار رو به پایین بر ساختمانی‌های زیرقشری و مختل شدن عملکرد مغز می‌شود. این اختلال به‌صورتی متغیر و با سردرد تظاهر می‌کند که اغلب در اثر سرفه یا مانور والسالوا یا انتقال از حالت خوابیده به حالت ایستاده تشدید می‌شود. از سایر علایم شایع می‌توان به گیجی، استفراغ، برهم خوردن چرخه‌های خواب- بیداری، و گاهی نوعی سندرم شبه bvFTD پیشرونده اشاره کرد. این سندرم که گاهی نهان‌زاد است، می‌تواند در اثر نشت CSF ثانویه به پونکسیون کمری، تروما به سر، یا کیست‌های عنکبوتیه‌ای نخاع ایجاد شود. درمان شامل یافتن نشت‌های CSF و وصله کردن آنها است.

دمانس می‌تواند با *الکلیسم مزمن* **(فصل ۴۶۷)** همراه بوده و ممکن است از سوء تغذیهٔ مربوطه (به‌ویژه کمبود ویتامین‌های B و بالاخص تیامین) نشأت گیرد. مع‌هذا، سایر جنبه‌های نه‌چندان مشخص الکلیسم مزمن نیز سبب آسیب مغزی می‌شوند. نوعی سندرم نهان‌زاد از دمانس و تشنج همراه با اضمحلال جسم پینه‌ای نیز عمدتاً در مردان ایتالیایی که شراب قرمز مصرف می‌کنند، گزارش شده است (بیماری مارشیافاوا- بیگنامی).

کمبود تیامین (ویتامین B_1) سبب ایجاد انسفالوپاتی ورنیکه می‌شود **(فصل ۳۳۰)**. در نمای بالینی، فردی مبتلا به سوء تغذیه (در اغلب موارد ولی نه الزاماً فردی الکلی) دیده می‌شود که دچار سردرگمی، آتاکسی، و دوبینی ناشی از التهاب و نکروز ساختمان‌های دور بطنی در خط وسط (و از جمله بخش پشتی- میانی تالاموس، اجسام پستانی، خط وسط مخچه، مادهٔ خاکستری اطراف مجرای مرکزی، و هستهٔ عصب‌های قرقره‌ای و دورکنندهٔ چشم) است. آسیب به بخش پشتی- میانی تالاموس، بیشترین ارتباط را با از دست دادن حافظه دارد. تجویز سریع تیامین تزریقی (۱۰۰ میلی‌گرم وریدی به‌مدت ۳ روز و سپس دوز خوراکی روزانه) چنانچه در نخستین روزهای شروع علایم صورت گیرد، می‌تواند سبب برگشت بیماری شود. کمبود تیامین درمان‌نشده و طولانی‌مدت تیامین می‌تواند سبب ایجاد نوعی سندرم فراموشی مفرط و بازگشت‌ناپذیر (سندرم کورساکوف) یا حتی مرگ شود.

در *سندرم کورساکوف*، بیمار به‌رغم طبیعی بودن حافظهٔ فوری، فراخنای توجه، و سطح هشیاری، نمی‌تواند اطلاعات جدید را به‌خاطر آورد. حافظه برای رویدادهای جدید به‌شدت مختل بوده، درحالی‌که معلومات کسب شده پیش از بیماری، نسبتاً دست‌نخورده باقی می‌ماند. بیماران به‌سهولت دچار سردرگمی و گم‌گشتگی شده و نمی‌توانند اطلاعات را بیش از چند دقیقه ذخیره کنند. البته در ظاهر، این بیماران افرادی آگاه و دلنشین بوده و می‌توانند امور ساده را انجام داده و فرامین فوری را اجرا کنند. افسانه‌بافی شایع بوده، هرچند همواره دیده نمی‌شود. هیچ‌گونه درمان اختصاصی وجود ندارد زیرا کمبود تیامین قبلی، آسیبی برگشت‌ناپذیر به هسته‌های میانی تالاموس و اجسام پستانی وارد آورده است. در مرحلهٔ مزمن، آتروفی جسم پستانی ممکن است در MRI قابل مشاهده باشد **(شکل ۶-۳۳۰ را ببینید)**.

کمبود ویتامین B_{12} که می‌تواند در کم‌خونی وخیم رخ دهد، سبب ایجاد نوعی کم‌خونی مگالوبلاستیک شده و می‌تواند به دستگاه عصبی نیز آسیب وارد سازد **(فصل‌های ۱۲۸ و ۴۵۶)**. این اختلال به‌لحاظ نورولوژیک، بیشتر سبب ایجاد نوعی سندرم نخاعی (میلوپاتی) می‌شود که ستون‌های خلفی (از بین رفتن حس ارتعاش و موقعیت) و مسیرهای قشری- نخاعی (رفلکس‌های تاندونی بیش‌فعال همراه با نشانهٔ بابنسکی) را مبتلا می‌سازد؛ ضمن آنکه صدماتی را به عصب‌های محیطی وارد ساخته (نوروپاتی) و موجب اختلال حسی همراه با کاهش رفلکس‌های تاندونی می‌شود. آسیب به آکسون‌های میلینه، می‌توانند سبب ایجاد دمانس نیز بشود. سازوکار آسیب نورولوژیک مربوطه، نامشخص بوده ولی می‌تواند با کمبود اِس- آدنوزیل متیونین (که وجودش برای متیله‌شدن فسفولیپیدهای میلین ضروری است) همراه باشد که خود به‌دلیل کمبود فعالیت متیونین سنتاز یا تجمع متیل‌مالونات، هُموسیستئین، و پروپیونات رخ داده و در نتیجه سوبستراهایی غیر طبیعی را برای ساخت

اسید چرب در میلین فراهم می‌آورد. مصرف مهارکننده‌های هیستامین یا مت‌فورمین، رژیم‌های غذایی گیاه‌خواری، خود-ایمنی برعلیه سلول‌های جداری معده، و علل گوناگون سوء جذب، علل شایع کمبود ویتامین B_{12} به‌شمار می‌روند. عواقب نورولوژیک کمبود ویتامین B_{12} ممکن است در غیاب تظاهرات خونی رخ داده، و لذا این یک نکتهٔ بسیار حیاتی است که نباید از شمارش کامل سلول‌های خون (CBC) و گسترهٔ خون به‌عنوان جایگزینی برای اندازه‌گیری سطوح خونی ویتامین B_{12} استفاده کرد. درمان با ویتامین B_{12} تزریقی (۱۰۰۰ میکروگرم عضلانی، روزی یک بار به‌مدت یک هفته، هفته‌ای یک بار به‌مدت یک ماه، و ماهی یک بار تا آخر عمر برای کم‌خونی وخیم) چنانچه به‌موقع آغاز شود، پیشرفت بیماری را متوقف می‌سازد، ولی آسیب پیشرفتهٔ دستگاه عصبی به‌طور کامل برنخواهد گشت.

کمبود نیکوتینیک اسید (*پلاگرا*) با بثورات پوستی بر روی نواحی در معرض تماس با نور خورشید، التهاب زبان، و التهاب گوشهٔ دهان همراه است (فصل ۹۶e). کمبود شدید نیکوتینیک اسید در رژیم غذایی همراه با سایر ویتامین‌های B مانند پیریدوکسین می‌تواند سبب ایجاد پاراپارزی اسپاستیک، نوروپاتی محیطی، خستگی، تحریک‌پذیری، و دمانس شود. این سندرم، در زندانیان جنگی و در اردوگاه‌های کار اجباری مشاهده شده است، ولی در هر فرد دچار سوءتغذیه نیز باید آن را مدنظر داشت. به نظر می‌رسد که پایین‌بودن سطح فولات سرم، شاخصی تقریبی برای سوءتغذیه باشد، ولی کمبود فولات به تنهایی، به عنوان یک علت اختصاصی دمانس به اثبات نرسیده است.

عفونت‌های دستگاه عصبی مرکزی (CNS) معمولاً سبب ایجاد دلیریوم و سایر سندرم‌های نورولوژیک حاد می‌شوند. مع‌هذا، برخی از عفونت‌های مزمن CNS، به‌ویژه عفونت‌های همراه با مننژیت مزمن (فصل ۱۶۵)، می‌توانند سبب ایجاد نوعی بیماری ایجادکنندهٔ دمانس شوند. در بیمارانی که با نوعی دمانس یا سندرم رفتاری مراجعه کرده و ضمناً به سردرد، مننژیسموس، نوروپاتی جمجمه‌ای، و/ یا رادیکولوپاتی نیز مبتلا هستند، باید به احتمال مننژیت عفونی مزمن شک کرد. بین ۲۰ تا ۳۰ درصد بیمارانی که در مراحل پیشرفتهٔ عفونت HIV قرار دارند، مبتلا به دمانس می‌شوند (فصل ۲۲۶). از علایم اصلی می‌توان به عقب‌ماندگی روانی- حرکتی، بی‌تفاوتی، و اختلال در حافظه اشاره کرد. این سندرم می‌تواند از عفونت‌های فرصت‌طلب ثانویه نشأت گرفته، ولی می‌تواند در اثر آلودگی مستقیم نورون‌های CNS توسط HIV نیز ایجاد شود. سیفیلیس عصبی (فصل ۲۰۶) از علل شایع دمانس در دوران پیش از کشف آنتی‌بیوتیک بود؛ و امروزه ناشایع بوده ولی هنوز هم ممکن است در بیماران دارای شرکای جنسی متعدد و به‌ویژه در بیماران مبتلا به HIV دیده شود. از تغییرات مشخص CSF می‌توان به پلئوسیتوز، افزایش پروتئین، و مثبت شدن تست VDRL (آزمایشگاه پژوهش بیماری آمیزشی) اشاره کرد.

نئوپلاسم‌های اولیه و متاستاتیک CNS (فصل ۱۱۸) معمولاً به‌جای دمانس، سبب ایجاد تشنج و یافته‌های نورولوژیک کانونی می‌شوند، ولی اگر رشد تومور از قطعات پیشانی یا گیجگاهی آغاز شود، تظاهرات اولیه ممکن است اختلال حافظه یا تغییرات رفتاری باشند. سندرم پارانئوپلاستیک دمانس که با کارسینوم نهفته (و اغلب سرطان سلول کوچک ریه) همراه است، *انسفالیت لیمبیک* نامیده می‌شود. در این سندرم، سردرگمی، سرآسیمگی، تشنج، اختلال حافظه، تغییرات هیجانی، و دمانس آشکار ممکن است رخ دهند. *انسفالیت پارانئوپلاستیک همراه با آنتی‌بادی‌های ضد گیرندهٔ NMDA* به‌صورت نوعی اختلال روان‌پزشکی پیشروندهٔ همراه با اختلال حافظه و تشنج تظاهر می‌کند؛ بیماران مبتلا، اغلب زنان جوان دچار تراتوم تخمدان هستند (فصل ۱۲۲).

اختلال تشنجی بدون حرکات تشنجی (فصل ۴۴۵) می‌تواند زیربنای نوعی سندرم شامل سردرگمی، تیره‌شدن سطح هشیاری، و اختلال در تکلم باشد. در اغلب موارد، پزشک به وجود بیماری روان‌پزشکی شک می‌کند، ولی انجام EEG، ماهیت صرعی این بیماری را مشخص می‌سازد. اگر این بیماری راجعه یا پایدار باشد، می‌توان آن را *استاتوس اپیلپتیکوس ناقص پیچیده* نامید. اختلال شناختی حاصله، اغلب به درمان با داروهای ضد تشنج پاسخ می‌دهد. علل این بیماری می‌توانند تروما به سر یا سکته‌های مغزی کوچک قبلی باشند؛ برخی موارد نیز نهان‌زاد هستند.

شناسایی *بیماری‌های سیستمیکی* که به‌طور غیر مستقیم مغز را تحت‌تأثیر قرار داده و سبب ایجاد دمانس یا سردرگمی مزمن می‌شوند، مهم است. از این بیماری‌ها می‌توان به هیپوتیروئیدیسم؛ واسکولیت؛ و بیماری کبدی، کلیوی، یا ریوی اشاره کرد. انسفالوپاتی کبدی می‌تواند با تحریک‌پذیری و سردرگمی آغاز شده و به‌آهستگی به‌سمت سرآسیمگی، بی‌حالی، و اغما پیشرفت کند.

واسکولیت منفرد CNS (آنژئیت گرانولوماتوی CNS) **(فصل‌های ۳۸۵ و ۴۴۶)** گهگاه سبب ایجاد نوعی انسفالوپاتی مزمن همراه با سردرگمی، گم‌گشتگی، و تیره‌شدن سطح هشیاری می‌شود. سردرد، شایع بوده، و ممکن است سکتهٔ مغزی و نوروپاتی‌های جمجمه‌ای رخ دهند. نتیجهٔ بررسی‌های تصویربرداری از مغز ممکن است طبیعی بوده یا به‌صورتی غیر اختصاصی، غیر طبیعی باشد. در بررسی CSF، افزایش پروتئین یا پلئوسیتوز خفیف دیده می‌شود. آنژیوگرافی مغز می‌تواند وجود تنگی‌های چندکانونی را نشان دهد که عروق با قطر متوسط را درگیر ساخته‌اند، ولی برخی بیماران تنها به بیماری عروق کوچک مبتلا هستند که در آنژیوگرافی دیده نمی‌شود. نمای آنژیوگرافی، اختصاصی نبوده، و می‌تواند نمای آترواسکلروز، عفونت، یا سایر علل بیماری عروقی را تقلید کند. در بیوپسی از مغز یا مننژ، تکثیر سلول‌های اندوتلیومی و ارتشاح تک‌هسته‌ای در دیوارهٔ عروق خونی دیده می‌شود. پیش‌آگهی اغلب ضعیف بوده، هرچند که این اختلال ممکن است خودبخود فروکش کند. برخی بیماران به گلوکوکورتیکوئیدها یا شیمی‌درمانی پاسخ می‌دهند.

تماس مزمن با فلزات، از علل نادر دمانس است . کلید تشخیصی، همانا اخذ شرح حالی از تماس با فلزات در محل کار یا منزل است. مسمومیت مزمن با سرب در اثر ظروف سفالی که شعلهٔ کافی ندیده‌اند، گزارش شده است. خستگی، افسردگی، و سردرگمی ممکن است با نوروپاتی محیطی و درد شکمی دوره‌ای همراه باشد. خطوط خاکستری رنگ سُرب در لثه‌ها ظاهر می‌شوند که معمولاً با نوعی کم‌خونی توأم با وجود نقاط بازوفیل در گلبول‌های قرمز خون همراه هستند. تظاهر بالینی این بیماری می‌تواند مشابه تظاهر بالینی پورفیری حاد متناوب باشد، که شامل افزایش سطوح پورفیرین‌های ادرار در اثر مهار دلتا- آمینولوولینیک اسید دِهیدراز است. درمان، عبارت است از درمان شلاته‌کننده با ترکیباتی مانند اتیلن‌دی‌آمین تترااستیک اسید (EDTA). مسمومیت مزمن با جیوه سبب ایجاد دمانس، نوروپاتی محیطی، آتاکسی، و رعشه‌ای می‌شود که می‌تواند به‌سمت لرزش مبادرتی مخچه‌ای یا کُرئواتتوز پیشرفت کند. سردرگمی و اختلال حافظهٔ ناشی از مسمومیت مزمن با آرسنیک نیز با تهوع، کاهش وزن، نوروپاتی محیطی، رنگدانه‌دار شده و پوسته‌پوسته‌شدن پوست، و خطوط سفید عرضی در ناخن‌ها (خطوط می) همراه است. درمان، عبارت است از درمان شلاته‌کننده با دیمرکاپرول (BAL). مسمومیت با آلومینیم نادر است، ولی به‌همراه سندرم دمانس دیالیز گزارش شده است؛ در این سندرم، آب مورد استفاده برای دیالیز کلیه، با مقادیر فراوانی آلومینیم آلوده شده بود. این مسمومیت سبب انسفالوپاتی پیشروندهٔ همراه با سردرگمی، آفازی بدون‌فصاحت، اختلال حافظه، سرآسیمگی، و پس از مدتی، بی‌حالی و بُهت می‌شود. قطع کلام و حرکات ناگهانی میوکلونیک شایع بوده و با تغییرات شدید و منتشر در EEG همراه بودند. به‌دنبال استفاده از آبی یون‌زدایی‌شده برای دیالیز، این بیماری نیز ریشه‌کن شده است.

ترومای راجعه به سر در ورزشکاران حرفه‌ای، می‌تواند سبب ایجاد نوعی دمانس شود که قبلاً آن را سندرم «مُشت مست» یا *dementia pugilistica* می‌نامیدند، ولی امروزه انسفالوپاتی تروماتیک مزمن (CTE) نامیده می‌شود تا بر ارتباط آن با ورزشکارانی به‌غیر از مشت‌زنان تأکید شود که به سایر ورزش‌های پُربرخورد می‌پردازند. علایم این بیماری می‌توانند پیشرونده بوده، در اواخر دوران حرفه‌ای یک ورزشکار آغاز شده، یا در اغلب موارد، پس از بازنشستگی ایجاد شوند. در اوایل سیر بیماری، نوعی تغییر شخصیتی همراه با ناپایداری اجتماعی و گاهی بدبینی و هذیان رخ می‌دهد. پس از مدتی، اختلال حافظه پیشرفت کرده و به دمانس تمام‌عیار تبدیل می‌شود که در اغلب موارد با نشانه‌های پارکینسونی و آتاکسی یا لرزش مبادرتی همراه است. در کالبدشکافی، تغییراتی در NFTهای دارای واکنش ایمنی نسبت به تائو در قشر مغز دیده می‌شوند که بارزتر از پلاک‌های آمیلوئید هستند؛ پلاک‌های آمیلوئید به‌جای آنکه نوریتیک باشند، معمولاً منتشر بوده یا اصلاً وجود ندارند. NFTها و آستروسیت‌های واکنش‌دهندهٔ تائو- مثبت اغلب به‌صورت دستجاتی در اعماق شیارهای قشر مغز یافت می‌شوند، و وجود انکلوزیون‌های TDP-43 نیز گزارش شده است، که خود بر هم‌پوشانی با طیف FTLD تأکید دارد. از بین رفتن نورون‌ها در جسم سیاه، یک ویژگی متغیر است.

هماتوم تحت‌سخت‌شامه‌ای مزمن **(فصل ۴۵۷e)** نیز گهگاه با دمانس همراه است، که اغلب در قالب آتروفی قشری زمینه‌ای ناشی از بیماری‌هایی مانند AD یا HD دیده می‌شود.

وجه مشخصهٔ *فراموشی کلی گذرا* (TGA) عبارت است از شروع ناگهانی اختلال حافظهٔ دوره‌ای شدید، که معمولاً در افراد با سن بالای ۵۰ سال رخ می‌دهد. این فراموشی اغلب در حین فعالیت جسمانی یا مواجهه با نوعی محرک هیجانی رخ می‌دهد.

در حین حمله، فرد آگاه بوده و با دیگران ارتباط برقرار می‌کند، شناخت کلی وی سالم به‌نظر می‌رسد، و هیچ‌گونه علامت یا نشانهٔ نورولوژیک دیگری وجود ندارد. بیمار ممکن است سردرگم به‌نظر رسیده و مکرراً از موقعیت زمانی یا مکانی خود سؤال کند. توانایی تشکیل خاطرات جدید، پس از چند ساعت بازمی‌گردد، و فرد بدون آنکه هیچ خاطره‌ای از دورهٔ زمانی حمله در ذهن داشته باشد، به‌حالت طبیعی بازمی‌گردد. در بسیاری از موارد، هیچ‌گونه علتی تعیین نمی‌شود، ولی بیماری عروقی مغز، صرع (۷٪ در یکی از مطالعات)، میگرن، یا آریتمی‌های قلبی همگی به‌عنوان علل احتمالی مطرح هستند. حدود یک چهارم بیماران، حملات راجعه را تجربه می‌کنند. در بیماران دچار حملات شبه TGA، موارد نادری از اختلال حافظهٔ دایمی گزارش شده است که معمولاً بیانگر انفارکتوس ایسکمیک هیپوکامپ یا هستهٔ پشتی- میانی تالاموس به‌صورت دوطرفه است. در این سندرم باید همواره به فعالیت تشنجی ناشی از AD شک کرد.

مجموعهٔ ALS/ پارکینسونی/ دمانس گوام، نوعی بیماری نادر اضمحلالی است که در بومیان کامورو در جزیرهٔ گوام رخ داده است. افراد مبتلا ممکن است به هر ترکیبی از علایم پارکینسونی، دمانس، و MND دچار باشند. متمایزکننده‌ترین ویژگی آسیب‌شناختی، عبارت است از وجود NFTها در نورون‌های درحال اضمحلال قشر مغز و جسم سیاه و نیز از بین رفتن نورون‌های حرکتی در نخاع، هرچند که بررسی‌های مجدد اخیر، نشان داده است برخی بیماران دچار این بیماری، پاتولوژی TDP-43 به‌طور هم‌زمان را نیز نشان می‌دهند. شواهد اپیدمیولوژیک، از وجود نوعی علت محیطی احتمالی مانند تماس با نوعی نوروتوکسین یا عامل عفونی دارای دورهٔ نهفتهٔ طولانی حمایت می‌کنند. یک نوروتوکسین مورد شک ولی اثبات‌نشده، در هستهٔ درخت نخل کاذب وجود دارد که مردمان کشور گوام از دیرباز برای تهیهٔ آرد از آن استفاده می‌کردند. سندرم ALS امروزه دیگر در کشور گوام وجود ندارد، ولی نوعی بیماری ایجادکنندهٔ دمانس همراه با ریژیدیته همچنان در نزد مردمان این کشور دیده می‌شود.

در مواردی نادر، لُکودیستروفی‌های با شروع در دوران بزرگسالی، بیماری‌های ذخیرهٔ لیزوزومی، و سایر اختلالات ژنتیک می‌توانند در سال‌های میانی تا انتهایی زندگی، به‌صورت دمانس تظاهر کنند. لُکودیستروفی متاکروماتیک (MLD) سبب ایجاد نوعی سندرم دمانس یا روان‌پزشکی پیشرونده می‌شود که با اختلال گسترده و درهم‌آمیختهٔ مادهٔ سفید پیشانی همراه است. تشخیص MLD، با اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم آریل‌سولفاتاز A در گلبول‌های سفید خون صورت می‌گیرد. نوعی آدرنولُکودیستروفی که تظاهرات آن در دوران بزرگسالی آغاز می‌شود، در حاملان مؤنث گزارش شده است، و این بیماران اغلب دچار درگیری مادهٔ سفید خلفی و نخاع هستند. تشخیص آدرنولُکودیستروفی، با اندازه‌گیری اسیدهای چرب با زنجیرهٔ بسیار طولانی در پلاسما صورت می‌گیرد. CADASIL، نوعی سندرم ژنتیک دیگر قلمداد می‌شود که با بیماری مادهٔ سفید (با غلبهٔ قطعات پیشانی و گیجگاهی) همراه است. تشخیص این بیماری با بیوپسی از پوست (که در آن، گرانول‌های اُسموفیل در شریانچه‌ها دیده می‌شوند) و به‌طور فزاینده‌ای با انجام تست‌های ژنتیک از نظر وجود جهش‌هایی در Notch 3 انجام می‌شود. لیپوفوشینوزهای سروئید نورونی، گروهی ناهمگون به‌لحاظ ژنتیک از اختلالاتی هستند که با میوکلونوس، تشنج، اختلال بینایی، و دمانس پیشرونده همراه هستند. تشخیص این بیماری‌ها با یافتن انکلوزیون‌های خطی- منحنی ائوزینوفیل در داخل گلبول‌های سفید خون یا بافت نورونی انجام می‌گیرد.

فراموشی روان‌زاد برای خاطراتی که برای خود شخص مهم هستند، ممکن است دیده شود. البته هنوز مشخص نیست که علت آن، اجتناب عمدی از خاطرات ناخوشایند است یا تعارض یا واپس‌زنی ناخودآگاه؛ علت هر چه باشد، احتمالاً به خود فرد بیمار بستگی دارد. فراموشی مختص به رویداد، به‌احتمال بیشتر پس از جنایات خشن مانند قتل یکی از دوستان یا بستگان نزدیک و یا سوء استفادهٔ جنسی رخ می‌دهد؛ و ممکن است در ارتباط با مسمومیت شدید با الکل یا مواد مخدر و گاهی نیز با اسکیزوفرنی ایجاد شود. فراموشی روان‌زاد طولانی‌تر، در حالات گریز که به‌طور شایع پس از استرس هیجانی شدید ایجاد می‌شوند، رخ می‌دهد. بیمار دچار حالت گریز، ازدست‌دادن ناگهانی هویت شخصی را تجربه می‌کند و ممکن است در حالی پیدا شود که دور از محل سکونت، سرگردان است. *برخلاف فراموشی نورولوژیک، حالات گریز با فراموشی هویت شخصی و رویدادهای دارای ارتباط تنگاتنگ با گذشتهٔ فردی همراه هستند.* در همین حال، حافظه سایر رویدادهای اخیر و توانایی یادگیری و استفاده از اطلاعات جدید، سالم باقی می‌مانند. این دوره‌ها معمولاً چند ساعت یا چند روز، و گهگاه نیز چند هفته یا چند ماه به‌طول می‌انجامند که در طی این مدت، بیمار هویت جدیدی را

اتخاذ می‌کند. فرد مبتلا پس از بهبود، طول مدت گریز را فراموش می‌کند. در مواردی بسیار نادر، از بین رفتن انتخابی اطلاعات مربوط به سرگذشت خویشتن، بیانگر آسیب کانونی به نواحی مغزی دخیل در این عملکردها است.

بیماری‌های روان‌پزشکی می‌توانند دمانس را تقلید کنند. افراد دچار اضطراب یا افسردگی شدید ممکن است دچار دمانس به‌نظر برسند؛ این پدیده، گاهی *دمانس کاذب* نامیده می‌شود. حافظه و زبان چنانچه به‌دقت بررسی شوند، معمولاً سالم بوده، و اختلال حافظهٔ چشمگیر معمولاً بیانگر وجود دمانس زمینه‌ای است (حتی اگر بیمار دچار افسردگی باشد). بیماران در این حالت ممکن است احساس سردرگمی کرده و نتوانند امور متداول را انجام دهند. علایم نباتی، مانند فراموشی، فقدان انرژی، کاهش اشتها، و مشکلاتی در زمینهٔ عملکرد روده، شایع هستند. شروع بیماری در اغلب موارد ناگهانی بوده، و محیط روانی - اجتماعی فرد می‌تواند مطرح‌کنندهٔ دلایل بارزی برای بیماری روان‌پزشکی وی باشد. افتراق اسکیزوفرنی از دمانس معمولاً دشوار نیست، ولی گهگاه نیز افتراق این دو از یکدیگر ممکن است مشکل‌آفرین باشد. سن شروع اسکیزوفرنی (دهه‌های دوم و سوم) معمولاً به‌مراتب پایین‌تر از اکثر بیماری‌های ایجادکنندهٔ دمانس بوده و با سالم بودن حافظه همراه است. هذیان‌ها و توهمات اسکیزوفرنی معمولاً پیچیده‌تر، عجیب و غریب‌تر، و تهدیدآمیزتر از هذیان‌ها و توهمات در دمانس هستند. برخی افراد مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن، دچار نوعی دمانس پیشروندهٔ بدون توجیه در اواخر عمر می‌شوند که ارتباطی با AD ندارد. در نقطهٔ مقابل، FTD، HD، دمانس عروقی، DLB، AD، یا لُکوانسفالوپاتی می‌توانند با علایم شبیه به اسکیزوفرنی آغاز شده و سبب مطرح شدن تشخیص نادرست بیماری روان‌پزشکی شوند. دیرتر بودن سن شروع، اختلالات چشمگیر در هنگام بررسی شناخت، یا وجود نتایج غیر طبیعی در تصویربرداری عصبی، بر بیماری اضمحلالی دلالت دارند. اختلال حافظه می‌تواند بخشی از نوعی *اختلال تبدیلی* نیز باشد. در این بیماری، بیماران اغلب از اختلال حافظه شکایت کرده، ولی بررسی دقیق شناخت، اختلالات مذکور را تأیید نکرده یا نشان می‌دهد که الگوهایی ناپایدار یا غیر معمول برای مشکلات شناختی وجود دارند. رفتار بیمار و پاسخ‌های «نادرست» وی به پرسش‌ها، اغلب نشان می‌دهند که او پرسش را درک می‌کند و پاسخ صحیح را نیز می‌داند.

تیره شدن شناخت در اثر مصرف مزمن *دارو یا مواد مخدر*، که در اغلب موارد توسط پزشکان تجویز شده‌اند، از علل مهم دمانس است. داروهای رخوت‌زا، آرام‌بخش، و ضددرد مورد استفاده برای درمان بی‌خوابی، درد، اضطراب، یا سرآسیمگی می‌توانند سبب ایجاد سردرگمی، اختلال حافظه، و بی‌حالی، به‌ویژه در سالمندان شوند. قطع داروی مسبب، در اغلب موارد سبب بهبود فرآیندهای ذهنی می‌شود.

۴۴۹ بیماری پارکینسون و سایر اختلالات حرکتی

C. Warren Olanow, Anthony H. V. Schapira, Jose A. Obeso

بیماری پارکینسون و اختلالات مرتبط

بیماری پارکینسون (PD) دومین بیماری اضمحلال عصبی شایع است که فقط پس از بیماری آلزایمر (AD) در جایگاه دوم قرار دارد. علایم بالینی اصلی آن نخستین بار توسط یک پزشک انگلیسی به‌نام جیمز پارکینسون در سال ۱۸۱۷ توصیف شدند. لازم به‌ذکر است که جیمز پارکینسون یک پزشک عمومی بود که پس از مشاهدهٔ تعداد انگشت‌شماری از بیماران، ماهیت این بیماری را کشف کرد. برآورد می‌شود که حدود ۱ میلیون نفر در ایالات متحده، ۱ میلیون نفر در اروپای غربی، و ۵ میلیون نفر در سرتاسر جهان از این اختلال رنج می‌برند. PD مردان و زنان تمامی نژادها، تمامی مشاغل، و تمامی کشورها را مبتلا می‌سازد. میانگین سن شروع، حدود ۶۰ سالگی است. میزان فراوانی PD با افزایش سن افزایش می‌یابد، ولی مواردی از آن را می‌توان در بیمارانی مشاهده کرد که در دههٔ سوم زندگی یا حتی پیش از آن قرار دارند. با استناد بر مسن‌شدن جمعیت و داده‌های جمعیت‌شناسی پیش‌بینی شده، برآورد می‌شود که میزان شیوع این بیماری در چند دههٔ آینده افزایش چشمگیری پیدا کند.

جدول ۱-۴۴۹ علایم بالینی بیماری پارکینسون

علایم حرکتی اصلی	سایر علایم حرکتی	علایم غیر حرکتی
برادی‌کینزی	میکروگرافی	نابویایی
لرزش در حال استراحت	چهرهٔ نقاب‌زده (هیپومیمی)	اختلالات حسی (مانند درد)
ریژیدیته	کاهش پلک زدن چشم	اختلالات خُلقی (مانند افسردگی)
اختلال در راه‌رفتن/ ناپایداری قامت	صدای آهسته (هیپوفونی)	اختلالات خواب (مانند RBD)
	دیسفاژی	اختلالات خودمختار
	انجماد	هیپوتانسیون وضعیتی
		اختلالات گوارشی
		اختلالات ادراری- تناسلی
		اختلال عملکرد جنسی
		اختلال شناخت (MCI/ دمانس)

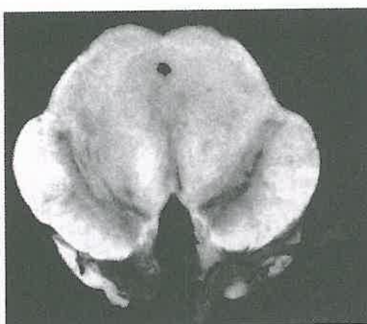
علایم اختصاری: RBD، اختلال رفتار حرکت چشم سریع؛ MCI، اختلال شناختی خفیف.

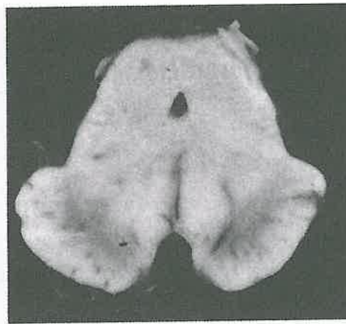
به‌لحاظ بالینی، وجود مشخصهٔ PD عبارت‌اند از: لرزش در حال استراحت، ریژیدیته، برادی‌کینزی (کُندی)، و اختلال در راه‌رفتن، که «علایم اصلی» این بیماری نامیده می‌شوند. از علایم دیگر می‌توان به انجماد راه‌رفتن، ناپایداری قامت، مشکلات تکلم، اختلالات خودمختار، تغییرات حسی، اختلالات خُلقی، اختلال عملکرد خواب، اختلال شناخت، و دمانس اشاره کرد (جدول ۱-۴۴۹).

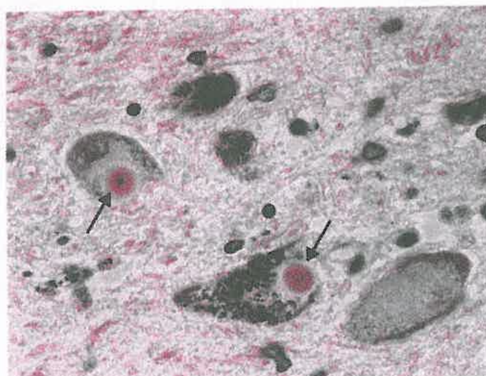
به‌لحاظ آسیب‌شناختی، ویژگی‌های برجستهٔ PD عبارت‌اند از اضمحلال نورون‌های دوپامینرژیک در بخش متراکم از جسم سیاه (SNc)، کاهش دوپامین در جسم مخطط، و انکلوزیون‌های پروتئینهٔ درون‌سیتوپلاسمی به‌نام اجسام لویی که عمدتاً حاوی پروتئینی به‌نام آلفا- سینوکلئین هستند (شکل ۱-۴۴۹). با وجود آنکه پژوهشگران بیشتر به سیستم دوپامینی علاقمند هستند، ولی اضمحلال نورونی به‌همراه تشکیل اجسام انکلوزیونی می‌تواند نورون‌های کولینرژیک هستهٔ قاعده‌ای مینرت (NBM)، نورون‌های نوراپی‌نفرینی لوکوس سرولئوس (LC)، نورون‌های سروتونینی واقع در هسته‌های سجاف ساقهٔ مغزی، و نورون‌های سیستم بویایی، نیمکره‌های مغزی، نخاع، و دستگاه عصبی خودمختار محیطی را درگیر سازد. پاتولوژی غیر دوپامینرژیک احتمالاً علت ایجاد علایم بالینی غیر دوپامینرژیک مندرج در جدول ۱-۴۴۹ است. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پاتولوژی جسم لویی ابتدا در دستگاه عصبی خودمختار محیطی، دستگاه بویایی، و هستهٔ حرکتی پشتی عصب واگ در بخش تحتانی ساقهٔ مغزی آغاز شده، و سپس به‌شیوه‌ای قابل‌پیش‌بینی و پشت‌سرهم، بخش فوقانی ساقهٔ مغزی و نیمکره‌های مغزی را درگیر می‌سازد (مرحله‌بندی براک). این مطالعات نشان می‌دهند که اضمحلال نورون‌های دوپامینی در مراحل وسط این بیماری رخ می‌دهد. البته نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک حکایت از آن دارند که علایم بالینی بیانگر این اضمحلال غیر دوپامینرژیکی (مانند یبوست، نابویایی، اختلال رفتار خواب REM (حرکت سریع چشم)، و عصب‌زدایی قلب) می‌توانند پیش از آغاز علایم حرکتی کلاسیک PD ایجاد شوند.

تشخیص افتراقی

پارکینسونیسم، عبارتی کلی است که برای تعریف سندرمی به‌کار می‌رود که به‌صورت برادی‌کینزی همراه با ریژیدیته و/ یا لرزش تظاهر می‌کند. تشخیص افتراقی پارکینسونیسم (جدول ۲-۴۴۹) بیانگر آسیب به بخش‌های مختلف عقده‌های قاعده‌ای است. عقده‌های قاعده‌ای از گروهی از هسته‌های زیرقشری تشکیل یافته‌اند که شامل جسم مخطط (هستهٔ دُم‌دار و پوتامن)، هستهٔ زیرتالاموسی (STN)، بخش خارجی گلوبوس پالیدوس (GPe)، بخش داخلی گلوبوس پالیدوس (GPi)، و SNc هستند (شکل ۲-۴۴۹). از میان شکل‌های مختلف پارکینسونیسم، PD شایع‌ترین شکل است (حدود ۷۵٪ موارد). از دیرباز، PD براساس وجود دو یا سه علامت پارکینسونی (لرزش، ریژیدیته، برادی‌کینزی) تشخیص داده می‌شد. مع‌هذا، در





شکل ۱-۴۴۹ نمونه‌های آسیب‌شناختی تهیه شده از یک بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون (PD) در مقایسه با فرد شاهد طبیعی، که موارد زیر را نشان می‌دهد: (*A*) کاهش رنگدانه در SNc در PD (*سمت راست*) در مقایسه با فرد شاهد (سمت چپ)؛ (*B*) (*A*) کاهش تعداد سلول‌ها در SNc در PD (*سمت راست*) در مقایسه با فرد شاهد (سمت چپ)؛ و (*C*) اجسام لویی (پیکان‌ها) در داخل نورون‌های دوپامینی ملانیزه در SNc PD. بخش متراکم از جسم سیاه.

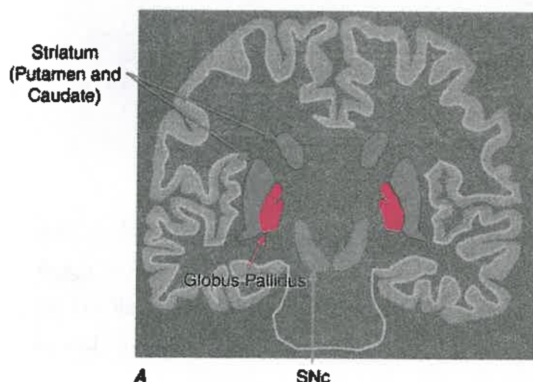
مطالعات پس از مرگ مشخص شد که چنانچه تشخیص براساس این معیارها استوار باشد، میزان خطا معادل ۲۴٪ است. مطالعات انجام شده بر روی همبستگی بالینی- آسیب‌شناختی متعاقباً نشان دادند که پارکینسونیسم همراه با لرزش در حال استراحت، عدم تقارن، و پاسخ مطلوب به لوودوپا با احتمال بیشتری می‌توانستند تشخیص آسیب‌شناختی صحیح را پیش‌بینی کند. با این معیارهای تجدیدنظر شده (که معیارهای بانک مغز انگلستان نامیده می‌شوند)، تشخیص PD در قریب به ۹۹٪ موارد، به‌لحاظ آسیب‌شناختی تأیید می‌شود. امروزه برای لحاظ کردن این حقیقت که آسیب‌شناسی گسترده‌ای در ورای سیستم دوپامینرژیک، علایم بالینی غیر حرکتی و غیر دوپامینی، و مرحلهٔ پیش‌حرکتی این بیماری وجود دارد، تعریف کامل‌تری از PD مورد نیاز است.

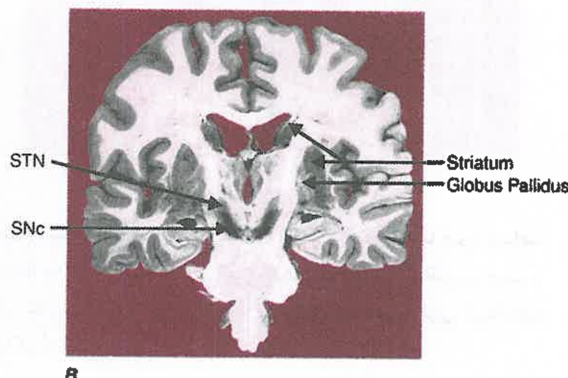
تصویربرداری از سیستم دوپامینی مغز در PD با استفاده از PET (توموگرافی با گسیل پوزیترون) یا SPECT (توموگرافی کامپیوتری با گسیل فوتون واحد)، کاهش بازبرداشت نشانگرهای دوپامینرژیک جسم مخطط را نشان می‌دهد (به ویژه در پوتامن خلفی که طی آن، هستهٔ دُم‌دار نسبتاً سالم باقی می‌ماند) (شکل ۳-۴۴۹)، که خود بیانگر اضمحلال نورون‌های دوپامینی جسم سیاه- جسم مخطط است. تصویربرداری در مواردی که تردیدی در تشخیص وجود دارد (مانند لرزش دیستونیک، لرزش اولیه) یا در مطالعات پژوهشی، می‌تواند برای بیماران نتایج مفیدی را دربرداشته باشد، ولی در طب متداول به‌ندرت ضرورت می‌یابد، زیرا تشخیص را معمولاً می‌توان صرفاً بر اساس معیارهای بالینی تأیید کرد. البته این روند ممکن است در آینده تغییر کند، زیرا درمان تعدیل‌کنندهٔ بیماری در دسترس قرار خواهد گرفت و تأیید تشخیص در اولین فرصت ممکن مهم است. در حال حاضر از تست‌های ژنتیک

جدول ۲-۴۴۹ تشخیص افتراقی پارکینسونیسم

بیماری پارکینسون	پارکینسونیسم آتیپیک	پارکینسونیسم ثانویه	سایر اختلالات اضمحلال عصبی
ژنتیک	آتروفی چند- سیستمی (MSA)	ناشی از دارو	بیماری ویلسون
تک‌گیر	نوع مخچه‌ای (MSA-c)	تومور	بیماری هانتینگتون
دمانس همراه با اجسام لویی	نوع پارکینسون (MSA-p)	عفونت	اضمحلال عصبی با تجمع آهن در مغز
	فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده	عروقی	SCA 3 (آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای)
	اضمحلال عقده‌ای قشری- قاعده‌ای	هیدروسفالی با فشار طبیعی	آتاکسی- لرزش- پارکینسونیسم ناشی از X شکننده
	دمانس پیشانی- گیجگاهی	تروما	بیماری آلزایمر با پارکینسونیسم
		نارسایی کبدی	
		توکسین‌ها (مانند منوکسید کربن، منگنز، MPTP، سیانید، هگزان، متانول، دی‌سولفید کربن)	

علامت اختصاری: MPTP، ۱- متیل-۴ فنیل - ۱،۲،۵،۶- تتراهیدروپیریدین.





شکل ۲-۴۴۹ هسته‌های عقده‌های قاعده‌ای. مقاطع تاجی نمادین (*A*) و پس از مرگ (*B*) که بخش‌های مختلف عقده‌های قاعده‌ای را نشان می‌دهند. SNc، بخش متراکم از جسم سیاه؛ STN، هستهٔ زیرتالاموسی.

به‌صورت متداول استفاده نمی‌شود، ولی این تست‌ها می‌توانند برای شناسایی افراد در معرض خطر در مراکز پژوهشی مفید واقع شوند. جهش‌های رخ داده در ژن *LRRK2* (ادامهٔ مطلب را ببینید) علاقهٔ ویژهٔ پژوهشگران را به‌خود جلب کرده‌اند، زیرا شایع‌ترین علت PD خانوادگی بوده و حدود ۱ درصد موارد تک‌گیر تیپیک این بیماری را تشکیل می‌دهند. جهش‌های رخ داده در ژن *LRRK2* از علل کاملاً شایع در یهودیان اشکنازی و اعراب بربر شمال آفریقا هستند. نفوذ شایع‌ترین جهش *LRRK2* از ۲۸ تا ۷۴ درصد متغیر بوده و همبستگی قدرتمندی با سن حامل این ژن دارد، به‌نحوی که ۵۰ درصد افراد تا سن ۶۰ سالگی مبتلا خواهند شد. در بیمارانی که سن شروع بیماری در آنها پیش از ۴۰ سالگی است، جهش‌های رخ داده در ژن *parkin* را باید مد نظر داشت.

پارکینسونیسم آتیپیک و ثانویه

پارکینسونیسم آتیپیک به گروهی از بیماری‌های اضمحلال عصبی اطلاق می‌گردد که معمولاً اضمحلال عصبی در آنها گسترده‌تر از اضمحلال عصبی یافت شده در PD است (در اغلب موارد، درگیری جسم مخطط و/ یا گلوبوس پالیدوس به‌همراه SNc). آنها به‌عنوان یک گروه، با پارکینسونیسم (ریژیدیته و برادی‌کینزی) تظاهر می‌کنند، ولی تابلوی بالینی آنها اندکی با PD متفاوت است، که بیانگر وجود تفاوت‌هایی در آسیب‌شناسی زمینه‌ای می‌باشد. در این



A



B

شکل ۳-۴۴۹ توموگرافی با گسیل پوزیترون [11C]دی‌هیدروتترابنازین (از نشانگرهای VMAT2) در فرد شاهد سالم (A) و بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون (B). به کاهش بازبرداشت مادهٔ ردیاب در جسم مخطط توجه کنید، که بیشترین شدت را در پوتامن خلفی داشته و معمولاً نامتقارن است.

بیماری‌ها، پارکینسونیسم معمولاً با اختلال زودهنگام راه‌رفتن و تکلم، پاسخ ضعیف یا عدم پاسخ به لوودوپا، و سیر بالینی تهاجمی مشخص می‌شود. این بیماری‌ها در مراحل ابتدایی، ممکن است پاسخ اندکی به لوودوپا بدهند، و لذا افتراق آنها از PD دشوار خواهد بود. به‌لحاظ آسیب‌شناختی، اضمحلال عصبی معمولاً شامل اضمحلال SNc بوده، ولی بدون اجسام لویی رخ می‌دهد (هر یک از بیماری‌ها در ادامه شرح داده شده‌اند). تصویربرداری عصبی از دستگاه دوپامینی معمولاً مفید نیست، زیرا تهی شدن ذخایر دوپامین را هم در PD و هم در پارکینسونیسم آتیپیک می‌توان مشاهده کرد. در نقطهٔ مقابل، تصویربرداری متابولیک از شبکهٔ تالاموس/ عقده‌های قاعده‌ای (با استفاده از PET ۲- F- دئوکسی گلوکز) می‌تواند مفید واقع شده، و الگویی از کاهش فعالیت در GPi به‌همراه افزایش فعالیت در تالاموس را نشان می‌دهد (یعنی برعکس آنچه در PD دیده می‌شود).

آتروفی چندسیستمی (MSA) به‌صورت ترکیب از علایم پارکینسونی، مخچه‌ای، و خودمختار تظاهر کرده و می‌توان آن را به دو شکل پارکینسونی غالب (MSA-p) یا مخچه‌ای غالب (MSA-c) تقسیم کرد. به‌لحاظ بالینی، شک پزشک به MSA هنگامی برانگیخته می‌شود که بیمار با پارکینسونیسم آتیپیک به‌همراه نشانه‌های مخچه‌ای و/ یا اختلال عملکرد خودمختار بارز و زودهنگام (معمولاً هیپوتانسیون وضعیتی) مراجعه می‌کند **(فصل ۴۵۴)**. به‌لحاظ آسیب‌شناختی، وجه مشخصهٔ MSA عبارت است از اضمحلال SNc، جسم مخطط، مخچه، و هسته‌های زیتونی تحتانی به‌همراه وجود انکلوزیون‌های گلیال مشخص (GCIها) که آلفا- سینوکلئین در آنها رنگ می‌گیرد. MRI می‌تواند تجمع بیمارگونهٔ آهن در جسم مخطط در اسکن‌های تهیه شده به‌روش T2، تغییر سیگنال بالا در ناحیهٔ سطح خارجی پوتامن (لبهٔ پوتامن) در MSA-p، یا آتروفی مخچه و ساقهٔ مغزی (نشانهٔ «hot cross buns» در پل مغزی **[شکل ۲-۴۵۴]**) در MSA-c را نشان دهد. جهش‌های رخ داده در ژن *CoQ2* در شکل‌های خانوادگی و تک‌گیر MSA شناسایی شده‌اند؛ ژن *CoQ2*، پاراهیدروکسی‌بنزوات- پلی‌پرنیل ترانسفراز را رمزگردانی می‌کند که از آنزیم‌های دخیل در بیوسنتز کوآنزیم Q10 (CoQ10) است؛ CoQ10 نیز از کوفاکتورهای زنجیرهٔ تنفسی میتوکندریایی به‌شمار می‌رود.

فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده (PSP) شکلی از پارکینسونیسم آتیپیک است که وجوه مشخصهٔ آن عبارت‌اند از: ساکادهای چشمی آهسته، آپراکسی پلک، و محدودیت حرکات چشم به‌همراه اختلال ویژه در نگاه به‌سمت پایین. بیماران مبتلا اغلب هیپراکستانسیون گردن به‌همراه اختلال زودهنگام در راه‌رفتن و سقوط را تجربه می‌کنند. در مراحل بعدی، مشکلات تکلم و بلع و اختلال شناختی مشهود می‌شوند. MRI می‌تواند آتروفی مشخص مغز میانی به‌همراه سالم ماندن نسبی پل مغزی یا همان «نشانهٔ مرغ مگس» را در تصاویر سهمی میانی آشکار سازد. به‌لحاظ آسیب‌شناختی، وجوه مشخصهٔ PSP عبارت‌اند از اضمحلال SNc، جسم مخطط، هستهٔ زیرتالاموسی، هسته‌های تالاموسی خط وسط، و پالیدوم به‌همراه کلافه‌هایی از رشته‌های نازک عصبی و انکلوزیون‌هایی که پروتئین تائو در آنها رنگ می‌گیرند.

اضمحلال عقده‌ای قشری- قاعده‌ای، شیوع کمتری داشته

و معمولاً با انقباضات دیستونیک نامتقارن و چُلُفتگی یک دسته همراه با اختلالات حسی قشری تظاهر می‌کند که به‌صورت آپراکسی، آگنوزی، میوکلونوس کانونی اندام، یا پدیدهٔ اندام بیگانه بروز می‌نمایند (که در آن، اندام مورد نظر موقعیتی را در فضا به‌خود می‌گیرد ولی بیمار نسبت به آن آگاهی ندارد). دمانس ممکن است در هر مرحله‌ای از این بیماری رخ دهد. برای مطرح کردن این تشخیص، هم وجود علایم قشری و هم وجود علایم عقده‌های قاعده‌ای ضروری است. MRI معمولاً آتروفی قشری نامتقارن را نشان می‌دهد. یافته‌های آسیب‌شناختی عبارت‌اند از اضمحلال نورونی آکروماتیک همراه با رسوبات تائو. از آنجایی‌که اختلالات دیگری مانند PSP می‌توانند با تابلوی بالینی مشابهی تظاهر کنند، باید تا هنگامی که بتوان تشخیص دقیق را به‌روش آسیب‌شناختی تأیید کرد، از عبارت سندرم عقده‌های قشری– قاعده‌ای استفاده نمود.

پارکینسونیسم ثانویه می‌تواند در اثر داروها، سکتهٔ مغزی، تومور، عفونت، یا مواجهه با توکسین‌هایی مانند منوکسید کربن یا منگنز رخ دهد. ترکیبات مهارکنندهٔ دوپامین مانند نورولپتیک‌ها شایع‌ترین علت پارکینسونیسم ثانویه هستند. گسترده‌ترین مورد مصرف این داروها، در روان‌پزشکی است، ولی پزشکان باید آگاه باشند که داروهایی مانند متوکلوپرامید و کلرپرومازین، که عمدتاً برای درمان مشکلات گوارشی به‌کار می‌روند نیز ترکیبات نورولپتیک بوده و از علل شایع پارکینسونیسم ثانویه (و نیز دیس‌کینزی‌های حاد و دیررس) قلمداد می‌شوند (ادامهٔ مطلب را ببینید). از سایر داروهایی که می‌توانند سبب پارکینسونیسم ثانویه شوند می‌توان به تترابنازین، مسدودکننده‌های کانال کلسیم (فلوناریزین، سیناریزین)، آمیودارون، و لیتیم اشاره کرد.

سرانجام اینکه، پارکینسونیسم را می‌توان به‌عنوان علامتی از سایر اختلالات اضمحلالی مانند بیماری ویلسون، بیماری هانتینگتون (به‌ویژه نوع جوانان آن که حالت وِستفال نامیده می‌شود)، دیستونی پاسخ‌دهنده به دوپا، و اختلالات اضمحلال عصبی همراه با تجمع آهن در مغز مانند اضمحلال عصبی ناشی از پانتوتنات کیناز (PANK)– که قبلاً بیماری هالِروُردِن– اسپاتز نامیده می‌شد– قلمداد کرد.

برخی از ویژگی‌هایی که نشان می‌دهند پارکینسونیسم می‌تواند ناشی از نوعی بیماری به‌غیر از PD باشد، در جدول ۳–۴۴۹ نشان داده شده‌اند.

اتیولوژی و روند بیماریزایی

اکثر موارد PD (حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد) به‌صورت تک‌گیر رخ داده و علت ناشناخته دارند. مطالعات انجام شده بر روی دوقلوها نشان می‌دهند که عوامل محیطی احتمالاً نقش مهمی را در بیماران با سن بالای ۵۰ سال ایفا می‌کنند، و عوامل ژنتیک نیز نقش مهم‌تری را در بیماران جوان‌تر دارند. مطالعات اپیدمیولوژیک بر این نکته نیز دلالت دارند که خطر ابتلا، به‌دنبال مواجهه با آفت‌کش‌ها، زندگی روستایی، و نوشیدن آب چاه افزایش یافته و به‌دنبال مصرف سیگار و کافئین کاهش می‌یابد. مع‌هذا، هنوز اثبات نشده است که هیچ عامل محیطی بتواند سبب ایجاد PD تیپیک شود. فرضیهٔ محیطی، در دههٔ ۱۹۸۰ طرفدارانی پیدا کرد، زیرا مشخص شد MPTP (۱– متیل– ۴– فنیل– ۱،۲،۵،۶– تتراهیدروپیریدین) که از محصولات جانبی تولید غیر قانونی نوعی مادهٔ مخدر شبیه به هروئین به‌شمار می‌رود، سبب ایجاد نوعی سندرم شبه PD در معتادان به این ماده در شمال کالیفرنیا شده است. MPTP به دستگاه عصبی مرکزی منتقل شده و در آنجا اکسیده شده و به شکل MPP^+ تبدیل می‌شود؛ MPP^+ نوعی توکسین میتوکندریایی است که به‌صورت انتخابی توسط نورون‌های دوپامینی برداشت شده و به آنها آسیب می‌رساند. مع‌هذا، تاکنون ارتباطی میان PD تک‌گیر و MPTP یا ترکیبات شبه MPTP یافت نشده است.

حدود ۱۵–۱۰ درصد موارد، خاستگاهی خانوادگی داشته، و جهش‌های اختصاصی و ارتباطات ژنی متعددی نیز شناسایی شده‌اند (جدول ٤–٤٤٩). ارتباطی میان عوامل ژنتیک و موارد تک‌گیر نیز یافت شده است، به‌طوری‌که پژوهشگران دریافته‌اند چندین مورد PD تیپیک، حامل جهش *LRRK2* بوده، و در «مطالعات ارتباطات موجود در عرصهٔ ژنومی» (GWAS) نیز نقش آلفا سینوکلئین، تائو، و HLA به‌عنوان عوامل خطرساز مطرح شده است. پژوهشگران معتقدند که اکثر موارد PD می‌توانند ناشی از «حملهٔ دوگانه» باشد که شامل تعاملی میان نوعی جهش ژنی است که سبب ایجاد حساسیت و نیز مواجهه با نوعی عامل محیطی توکسیک می‌شود که ممکن است سبب القای تغییراتی اپی‌ژنتیک یا سوماتیک در DNA گردد. در این سناریو، وجود هر دو عامل برای ایجاد PD ضروری بوده، و وجود هر یک از آنها به‌تنهایی برای ایجاد این بیماری کافی نیست.

جدول ۳-۴۴۹ ویژگی‌های دال بر وجود علت آتیپیک یا ثانویه برای پارکینسونیسم

علایم/ نشانه‌ها	تشخیص دیگری که باید درنظر داشت
شرح حال	
اختلال زودهنگام در تکلم و راه‌رفتن (بدون وجود لرزش، بدون وجود عدم تقارن حرکتی)	پارکینسونیسم آتیپیک
تماس با نورولپتیک‌ها	پارکینسونیسم ناشی از دارو
شروع پیش از سن ۴۰ سالگی	شکل ژنتیک PD
بیماری کبدی	بیماری ویلسون، اضمحلال کبدی- هستهٔ عدسی غیر ویلسونی
دمانس و توهم زودرس و متعاقباً ایجاد علایم PD	دمانس همراه با اجسام لویی
دوبینی، اختلال در نگاه به سمت پایین	PSP
عدم پاسخ یا پاسخ ضعیف به دورهٔ آزمایشی کافی لوودوپا	پارکینسونیسم آتیپیک یا ثانویه
معاینهٔ بالینی	
دماس به‌عنوان علامت نخست یا زودرس	دمانس همراه با اجسام لویی
هیپوتانسیون وضعیتی بارز	MSA-p
نشانه‌های مخچه‌ای بارز	MSA-c
ساکادهای آهسته همراه با اختلال در نگاه به‌سمت پایین	PSP
لرزش وضعیتی متقارن با سامد بالا (۱۰-۶ هرتز) همراه با مؤلفهٔ جنبشی بارز	لرزش اولیه

علایم اختصاری: MSA-c، آتروفی چند- سیستمی- نوع مخچه‌ای؛ MSA-p، آتروفی چند- سیستمی- نوع پارکینسون؛ PD، بیماری پارکینسون؛ PSP، فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده.

عوامل متعددی در روند بیماریزایی مرگ سلولی در PD مطرح شده‌اند، از جمله استرس اکسیداتیو، التهاب، اختلال عملکرد میتوکندریایی، و استرس پروتئولیتیک. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که با افزایش سن، نورون‌های دوپامینی از ضربان‌سازی سدیمی به ضربان‌سازی کلسیمی از طریق کانال‌های کلسیم تغییر می‌یابند، و این نورون‌های پرانرژی را بالقوه مستعد

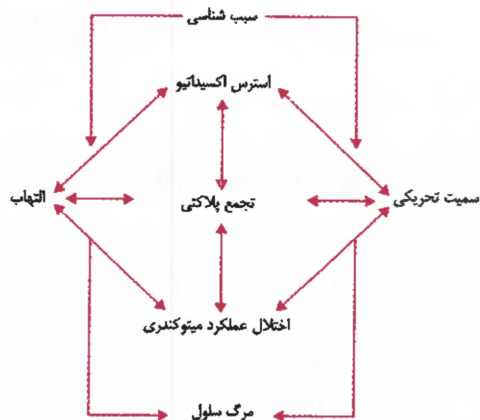
جدول ۴-۴۴۹ علل ژنتیک بیماری پارکینسون

نام	کروموزوم	جایگاه	ژن	توارث
پارک ۱	کروموزوم ۴	q21-23	آلفا- سینوکلئین	AD
پارک ۲	کروموزوم ۶	q25-27	پارکین	AR
پارک ۳	کروموزوم ۲	p13	ناشناخته	AD
پارک ۴	کروموزوم ۴	q21-23	آلفا- سینوکلئین	AD
پارک ۵	کروموزوم ۴	p14	UCHL-1	AD
پارک ۶	کروموزوم ۱	p35-36	PINK-1	AR
پارک ۷	کروموزوم ۱	p36	DJ-1	AR
پارک ۸	کروموزوم ۱۲	p11-q13	LRRK2	AR/Sp
پارک ۹	کروموزوم ۱	p36	ATP13A2	AR
پارک ۱۰	کروموزوم ۱	p32	ناشناخته	Sp
پارک ۱۱	کروموزوم ۲	p36-37	GIGYF2	AD
پارک ۱۲	کروموزوم X	q21-25	ناشناخته	Sp
پارک ۱۳	کروموزوم ۲	p13	Omi/HtrA2	AD
پارک ۱۴	کروموزوم ۲۲	q13	PLA2G6	AR
پارک ۱۵	کروموزوم ۲۲	q12-13	FBX07	AR
پارک ۱۶	کروموزوم ۱	q32	ناشناخته	Sp

علایم اختصاری: AD، اتوزومی غالب؛ AR، اتوزومی مغلوب؛ Sp، تک‌گیر.

نوروتوکسیسیتهٔ با واسطهٔ کلسیم می‌کنند. صرف‌نظر از سازوکار آسیب‌شناختی مربوطه، به‌نظر می‌رسد مرگ سلولی رخ می‌دهد، که حداقل یکی از علل آن، نوعی فرآیند آپوپتوزی با واسطهٔ پیام یا «خودکشی» است. هر یک از این سازوکارها، هدف بالقوه‌ای برای داروهای محافظت‌کنندهٔ عصبی هستند. مع‌هذا، هنوز مشخص نیست کدامیک از این عوامل، اولیه هستند؛ آیا سازوکار مربوطه در هر مورد یکسان است یا خیر؛ آیا از طریق شبکه‌ای عمل می‌کنند تا مجموعه‌ای از ترکیبات برای تأمین محافظت عصبی لازم باشند یا خیر؛ یا آیا یافته‌های به‌دست آمده تاکنون، فقط بیانگر پدیده‌های جانبی غیر مرتبط با علت واقعی مرگ سلولی هستند که کشف‌نشده باقی مانده یا خیر (شکل ٤-٤٤٩).

جهش‌های ژنی ممکن است سبب ایجاد تمامی موارد PD نشوند، ولی ممکن است در مشخص ساختن سازوکارها و مسیرهای بیماریزای اختصاصی که نقشی محوری در نوعی



شکل ۴-۴۴۹ تصویری نمادی از اینکه عوامل بیماریزای دخیل در بیماری پارکینسون چگونه با یکدیگر و در قالب یک شبکه تعامل می‌کنند تا سرانجام به مرگ سلولی منجر شوند. این تصویر نشان می‌دهد که تداخل با هر یک از این عوامل چگونه ممکن است الزاماً سبب توقف آبشار مرگ سلولی نشود.

فرآیند اضمحلال عصبی دارند، مفید باشند؛ این فرآیند اضمحلال عصبی ممکن است با تمامی شکل‌های این بیماری مرتبط باشد. تا به امروز، بیشترین علاقهٔ پژوهشگران بر مسیرهایی متمرکز است که در جهش در *آلفا- سینوکلئین*، *LRRK2* و *PINK1* نقش دارند.

بیشترین علاقهٔ پژوهشگران، بر *آلفا- سینوکلئین* متمرکز شده است. جهش‌های رخ داده در *آلفا- سینوکلئین* سبب ایجاد شکل‌های خانوادگی نادری از PD می‌شوند، و آلفا- سینوکلئین، جزء اصلی تشکیل‌دهندهٔ اجسام لویی در بیماران مبتلا به PD تک‌گیر است (شکل ۱-۴۴۹). به‌علاوه، دوتایی شدن یا سه‌تایی شدن PD نوع وحشی نیز می‌توانند شکلی از PD را ایجاد کنند، که خود نشان می‌دهد افزایش تولید این پروتئین به‌تنهایی می‌تواند سبب ایجاد بیماری شود. پژوهشگران به‌تازگی کشف کرده‌اند که پاتولوژی لویی در آن دسته از نورون‌های دوپامینی رویانی سالم ایجاد شده است که در جسم مخطط بیماران مبتلا به PD کاشته شده‌اند، که همین امر نشان می‌دهد این پروتئین غیر طبیعی، از سلول‌های مبتلا به نورون‌های دوپامینی غیر مبتلا و سالم انتقال یافته است. پژوهشگران با استناد بر همین یافته‌ها، معتقدند آلفا- سینوکلئین نوعی پریون بوده و PD نیز نوعی بیماری پریونی است. در این فرضیه، چنین فرض می‌شود که آلفا- سینوکلئین نیز همانند پروتئین پریونی PrP^C، می‌تواند دچار بدتاخوردگی شده و صفحات غنی از بتا را تشکیل دهد، تجمعات و الیگومرهای توکسیک ایجاد کند، پلیمریزه شده و پلاک‌های آمیلوئید (یعنی اجسام لویی) را تشکیل دهد، سبب اضمحلال عصبی شود، و گسترش یافته و نورون‌های غیر مبتلا را درگیر سازد. البته تزریق رشته‌های کوچک آلفا- سینوکلئین به‌داخل جسم مخطط، سبب ایجاد پاتولوژی لویی در نورون‌های میزبان، اضمحلال عصبی، اختلالات رفتاری، و گسترش پاتولوژی آلفا- سینوکلئین به مناطق مرتبط از نظر آناتومی می‌شود. یکی دیگر از موضوعات تأییدکنندهٔ این فرضیه، آن است که پژوهشگران نشان داده‌اند تلقیح آلفا- سینوکلئین مشتق شده از اجسام لویی انسان، سبب ایجاد پاتولوژی لویی گسترده در موش و نخستی‌ها می‌شود. روی‌هم‌رفته، مدارک و شواهد فوق‌الذکر، از این احتمال حمایت می‌کنند که درمان‌های محافظت‌عصبی برای PD ممکن است بر اساس توانایی مهار تجمع یا تسریع برداشت تجمعات آلفا- سینوکلئین، ابداع شوند.

جهش‌های رخ داده در ژن گلوکوسربروزیداز (*GBA*) که با بیماری گوشه مرتبط هستند، به‌لحاظ اعداد و ارقام مهم‌ترین عامل خطرساز برای ایجاد PD به‌شمار می‌روند. با وجود آنکه سازوکار مسبب دقیقاً شناخته نشده است، ولی لازم به ذکر است که جهش‌های رخ داده در *GBA*، با تغییر عملکرد لیزوزومی و خود- خواری مرتبط بوده و می‌توانند پاکسازی آلفا- سینوکلئین را مختل سازند.

پژوهشگران شش جهش مختلف *LRRK2* را با PD مرتبط دانسته‌اند، که شایع‌ترین آنها، Gly2019Ser است. سازوکار مسبب مرگ سلولی در این جهش، ناشناخته بوده، ولی تصور می‌شود شامل تغییراتی در فعالیت کیناز به‌همراه تغییر در فسفریلاسیون پروتئین‌های هدف (و از جمله خود- فسفریلاسیون) و احتمالاً اختلال عملکرد لیزوزومی باشد. مهارکننده‌های کیناز می‌توانند توکسیسیتهٔ ناشی از جهش‌های *LRRK2* را در حیوانات آزمایشگاهی مهار کنند، و لذا پژوهشگران علاقهٔ بسیاری را نسبت به ابداع داروهایی که بر این هدف تأثیر بگذارند، از خود نشان داده‌اند. مع‌هذا، مهارکننده‌های کیناز ممکن است توکسیک بوده، نقش فیزیولوژیک *LRRK2* ناشناخته بوده، و اکثریت قابل‌ملاحظه‌ای از بیماران مبتلا به PD، حامل جهش *LRRK2* نیستند.

جهش‌های رخداده در *PINK1* و *پارکین*، نظر پژوهشگران را به‌سمت اختلال عملکرد میتوکندری به‌عنوان یکی از علل احتمالی PD جلب کرده‌اند. نتایج مطالعات اخیر، نشان می‌دهند که پروتئین‌های پارکین و PINK1، در بازگردش و پاکسازی میتوکندری‌های آسیب‌دیده (میتوفاژی) نقش دارند، و جهش‌های رخ داده در *پارکین* و *PINK1*، سبب اختلال عملکرد میتوکندری در حیوانات تراژنی می‌شوند که با بیان بیش از حد پارکین، قابل اصلاح است. این یک هدف بسیار جذاب است، زیرا نتایج مطالعات کالبدشکافی در بیماران مبتلا به PD نشان می‌دهد که نقصی در کمپلکس I از زنجیرهٔ تنفسی در نورون‌های SNc وجود دارد.

بنابراین، شواهد فزاینده‌ای وجود دارند که نشان می‌دهند ژنتیک، نقش مهمی را در هر دونوع خانوادگی و تک‌گیر بیماری PD ایفا می‌کند. پیش‌بینی می‌شود که درک بهتر مسیرهای دخیل در مرگ سلولی ناشی از این جهش‌ها، بتواند حیوانات آزمایشگاهی مرتبط‌تری برای PD و نیز هدف‌هایی را برای ابداع داروهای محافظت‌کنندهٔ عصبی فراهم آورد.

پاتوفیزیولوژی PD

الگوی کلاسیک سازمان‌دهی عقده‌های قاعده‌ای در حالت طبیعی و PD، در شکل ۵-۴۴۹ ارائه شده است. با درنظر گرفتن عملکرد حرکتی، مجموعه‌ای از حلقه‌ها یا مدارهای نورونی، هسته‌های عقده‌های قاعده‌ای را به‌شیوه‌ای سوماتوتوپیک، به نواحی حرکتی قشری مربوطه مرتبط می‌سازند. جسم مخطط، ورودی اصلی عقده‌های قاعده‌ای بوده، درحالی‌که GPi و SNr، نواحی خروجی‌های اصلی هستند. نواحی ورودی و خروجی، از طریق مسیرهای مستقیم و غیر مستقیم به‌یکدیگر متصل هستند که اثراتی متقابل را بر روی فعالیت مسیر خروجی اعمال می‌کنند. خروجی عقده‌های قاعده‌ای، تون مهاری (گابائرژیک) را برای نورون‌های تالاموس و ساقهٔ مغزی فراهم می‌آورد و این نورون‌ها نیز به‌نوبهٔ خود، به آن دسته از سیستم‌های حرکتی قشر مغز و نخاع متصل می‌شوند که عملکرد حرکتی را کنترل می‌کنند. از نظر فیزیولوژیک، کاهش فعالیت نورونی در GPi/SNr با تسهیل حرکت همراه است و بالعکس. رشته‌های دوپامینرژیک نشأت گرفته از نورون‌های SNr، شلیک نورونی را تنظیم کرده و شبکهٔ عقده‌های قاعده‌ای را تثبیت می‌سازند. امروزه پژوهشگران معتقدند که عقده‌های قاعده‌ای و حلقه‌های قشری مشابه، نقش مهمی را نیز در تنظیم عملکردهای شناختی، هیجانی، و رفتاری طبیعی ایفا می‌کنند.

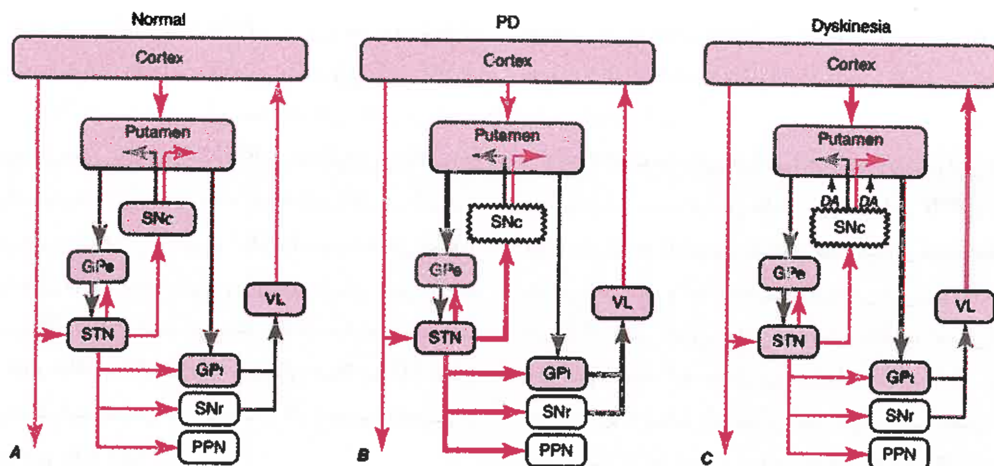
در PD، عصب‌زدایی دوپامینی همراه با از بین رفتن تون دوپامینرژیک، سبب افزایش شلیک نورون‌ها در STN و GPi، مهار بیش از حد تالاموس، کاهش فعال‌سازی سیستم‌های حرکتی قشر مغز، و ایجاد علایم پارکینسونی می‌شود (شکل ۵-۴۴۹). نقش کنونی جراحی در درمان PD، بر اساس این الگو استوار است، که طبق آن، ضایعات STN یا GPi و یا تحریک آنها با بسامد بالا، ممکن است بتواند سبب کاهش این فعالیت بیش از حد نورونی شده و درنتیجه علایم PD را بهبود بخشد.

درمان بیماری پارکینسون

لوودوپا

لوودوپا از اواخر دههٔ ۱۹۶۰ که وارد بازار شد، اساس درمان برای PD بوده است. نتایج آزمایشاتی که کارلسون در اواخر دههٔ ۱۹۵۰ انجام داد، نشان دادند که مهار کردن برداشت دوپامین توسط رزرپین، سبب می‌شود که خرگوش حالت پارکینسونی پیدا کند؛ و این حالت را می‌توان با تجویز لوودوپا که پیش‌ساز دوپامین است، به‌حالت اولیه بازگرداند. متعاقباً هورنی‌کیه‌ویکز کمبود دوپامین در جسم مخطط بیماران مبتلا به PD را نشان داد، و اثر مفید بالقوهٔ درمان جایگزینی دوپامینرژیکی را پیشنهاد کرد. دوپامین از سد خونی-مغزی (BBB) عبور نکرده و لذا پژوهشگران کارآزمایی‌های بالینی با لوودوپا (که پیش‌ساز دوپامین است) را ترتیب دادند. مطالعات انجام شده در طول دههٔ بعد، ارزش لوودوپا را تأیید کرده و بدین ترتیب، انقلابی را در درمان PD پدید آوردند.

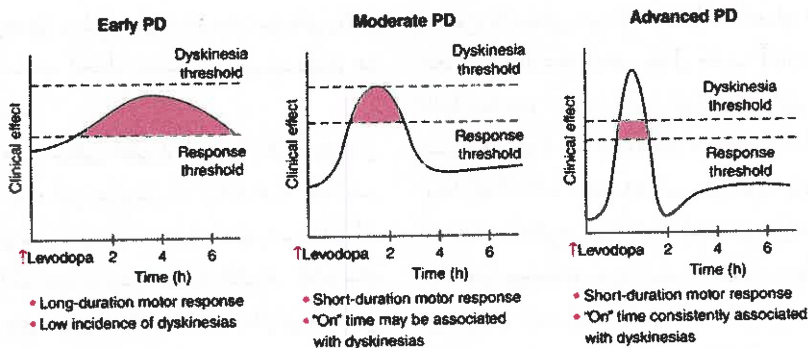
لوودوپا معمولاً به‌صورت ترکیب با نوعی مهارکنندهٔ دِکربوکسیلاز محیطی تجویز می‌شود تا هم از متابولیسم محیطی آن و تبدیل به دوپامین جلوگیری کند و هم از ایجاد تهوع و استفراغ به‌دلیل فعال‌سازی گیرنده‌های دوپامینی در ناحیهٔ postrema که توسط BBB محافظت نمی‌شوند، پیشگیری کند. در ایالات متحده، لوودوپا با



شکل ۵-۴۴۹ سازمان‌دهی عقده‌های قاعده‌ای. الگوی کلاسیک سازماندهی عقده‌های قاعده‌ای در حالت طبیعی (*A*)، بیماری پارکینسون (*B*)، و دیس‌کینزی ناشی از لوودوپا (*C*). اتصالات مهارکننده، به‌صورت *پیکان‌های آبی‌رنگ* و اتصالات تحریک‌کننده، به‌صورت پیکان‌های قرمزرنگ نشان داده شده‌اند. جسم مخطط، ورودی اصلی بوده و درون‌داد اصلی خود را از قشر مغز دریافت می‌کند. GPi و SNr خروجی‌های اصلی بوده، و رشته‌هایی را به نواحی حرکتی ساقهٔ مغزی و تالاموسی- قشری می‌فرستند. جسم مخطط و GPi/SNr توسط مسیرهای مستقیم و غیر مستقیم به‌یکدیگر متصل هستند. طبق ایـن الـگو، اولاً پارکینسونیسـم در اثـر افزایش شلیک نورونی در STN و GPi رخ داده و ثانیاً ضایعات ایجاد شده در این هدف‌ها یا DBS آنها می‌تواند مفید واقـع شـود. همین مفهوم، منطق حاکم بر درمان‌های جراحی PD را تشکیل می‌دهد. به‌علاوه طبق این الگو، دیس‌کینزی در اثر کاهش شـلیک خروجی‌ها رخ داده و سبب فعال‌شدن بیش از حد قشر مغز توسط تالاموس می‌شود. این بخش از الگـوی حاضـر، کـاملاً صـحیح نیست، زیرا ضایعات ایجاد شده در GPi، سبب کاهش میزان دیس‌کینزی (و نه افزایش آن) در PD می‌شوند، که نشان مـی‌دهـد بسامد شلیک، تنها یکی از مؤلفه‌هایی است که سبب ایجاد دیس‌کینزی می‌گردد. DBS، تحریک عمقی مغز؛ GPe، بخش خـارجی گلوبوس پالیدوس؛ GPi، بخش داخلی گلوبوس پالیدوس؛ PD، بیماری پارکینسون؛ PPN، هستهٔ پـایکی- پـل مغـزی؛ SNc، بخـش متراکم از جسم سیاه؛ SNr، بخش مشبک از جسم سیاه؛ STN، هستهٔ زیرتالاموسی؛ VL، بخش شکمی- جانبی تالاموس.

نوعی مهارکنندهٔ دِکربوکسیلاز به‌نام کربی‌دوپا ترکیـب می‌شود (سینِمِت)، درحالی‌که در بسیاری از کشـورهای دیگر، با بِنسِرازید ترکیب مـی‌شـود (مادوپـار). لوودوپـا به‌شکل رهش کنترل‌شده و نیـز بـه‌صـورت ترکیـب بـا نوعی مهارکنندهٔ COMT (کاتکول-'O- متیـل‌ترانسـفراز) نیز موجـود اسـت (ادامهٔ مطلـب را ببینیـد). لوودوپـا همچنان اثربخش‌ترین درمان علامتی بـرای PD قلمـداد شده و استاندارد طلایی برای مقایسهٔ درمان‌های جدیـد به‌شمار می‌رود. در حـال حاضـر هـیچ درمـان طبـی یـا جراحی وجود ندارد که اثرات ضد پارکینسـونی بهتـری در مقایسه با لوودوپا داشته باشد. لوودوپا سـبب بهبـود علایم حرکتی کلاسیک PD شده، استقلال عمل و قابلیت اشتغال را طولانی‌تر مـی‌کنـد، کیفیـت زنـدگی را ارتقـا می‌بخشد، و طول عمر را افزایش می‌دهد. تقریبـاً تمـامی بیماران مبتلا به PD، بهبود را تجربه کرده، و عدم پاسخ به دورهٔ آزمایشی کافی، سبب زیر سؤال رفتن تشـخیص مطرح شده می‌گردد.

معهذا، درمان با لوودوپا با محدودیت‌های مهمی نیز همراه است. عوارض جـانبی دوپامینرژیـک حـاد شـامل تهوع، استفراغ، و هیپوتانسیون وضعیتی بوده، که معمـولاً گذرا هستند و با تنظیم تدریجی دوز دارو عموماً می‌توان از بروز آنها پیشگیری کرد. اگر این عوارض جانبی ادامه یابند، می‌توان آنها را با تجویز دوزهای اضـافی از نـوعی مهارکنندهٔ دِکربوکسیلاز محیطی (مانند کربـی‌دوپـا) یـا نـوعی ترکیـب مهارکننـدهٔ دوپـامین محیطـی ماننـد دومپریدون (که در ایالات متحده در دسترس نیست)



شکل ۶-۴۴۹ تغییرات ایجاد شده در پاسخ حرکتی در اثر درمان مزمن با لوودوپا. عوارض حرکتی ناشی از لوودوپا. تصویری نمادین از کوتاه‌شدن تدریجی طول مدت پاسخ حرکتی مفید نسبت به لوودوپا (فرسودگی) و ظهور دیس‌کینزی‌هایی که زمان «اثربخشی» را عارضه‌دار می‌کنند. PD، بیماری پارکینسون.

درمان کرد. عوارض حرکتی (ادامهٔ مطلب را ببینید) که در اکثریت بیماران تحت درمان بلندمدت با لوودوپا ایجاد می‌شوند، از اهمیت بالاتری برخوردار هستند. به‌علاوه، بیماری همچنان به پیشرفت خود ادامه می‌دهد، و علایمی مانند سقوط، انجماد، اختلال عملکرد خودمختار، اختلالات خواب، و دمانس می‌توانند با پیشرفت بیماری ظاهر شوند که به‌میزان کافی توسط لوودوپا قابل کنترل نیستند. در حقیقت، این علایم غیر دوپامینرژیکی (به‌ویژه سقوط و دمانس)، علت اصلی کم‌توانی و نیز دلیل اصلی انتقال بیماران دچار PD پیشرفته به آسایشگاه قلمداد می‌شوند.

عوارض حرکتی ناشی از لوودوپا عبارت‌اند از نوساناتی در پاسخ حرکتی (دوره‌های «اثربخش» در هنگامی که تأثیر دارو وجود دارد و دوره‌های «قطع اثر» در هنگامی که علایم پارکینسونی بازمی‌گردند) و حرکات غیر ارادی به‌نام دیس‌کینزی‌ها (شکل ۶-۴۴۹). هنگامی که بیماران نخستین بار لوودوپا را مصرف می‌کنند، اثرات مفید آن طولانی‌مدت (چندین ساعت) مشاهده می‌شوند، حتی با وجود آنکه نیمه‌عمر این دارو نسبتاً کوتاه (۹۰-۶۰ دقیقه) است. مع‌هذا، با ادامهٔ درمان، طول مدت اثرات مفید به‌دنبال یک دوز واحد به‌طور پیشرونده‌ای کوتاه‌تر می‌شود تا آنکه به نیمه‌عمر دارو نزدیک می‌شود. این از بین رفتن اثرات مفید، *اثر فرسودگی* نامیده می‌شود. در موارد شدیدتر، بیماران ممکن است تأخیری را در آغاز اثربخشی (اثربخشی تأخیری) تجربه کرده یا آنکه هیچ‌گونه پاسخی را به دوز مورد نظر ندهند (بدون اثربخشی). دیس‌کینزی‌ها معمولاً هنگامی رخ می‌دهند که غلظت پلاسمایی لوودوپا به حداکثر ممکن رسیده و اثرات مفید بالینی نیز در بالاترین حد باشد (دیس‌کینزی در بالاترین دوز). این دیس‌کینزی‌ها معمولاً ماهیتی کُره‌ای- شکل داشته ولی می‌توانند به‌صورت حرکات دیستونیک، میوکلونوس، یا سایر اختلالات حرکتی نیز تظاهر کنند. این دیس‌کینزی‌ها چنانچه خفیف باشند، دردسرساز نیستند، ولی چنانچه شدید باشند، می‌توانند ناتوان‌کننده بوده، و می‌توانند توانایی استفادهٔ کامل از لوودوپا جهت کنترل علایم PD را محدود سازند. در حالات شدیدتر، بیماران ممکن است در چرخه‌ای از دوره‌های «اثربخشی» همراه با عارضهٔ دیس‌کینزی‌های ناتوان‌کننده و دوره‌های «قطع اثر» که بیماران طی آنها از پارکینسونیسم شدید و وضعیت‌های دیستونیک دردناک رنج می‌برند، گیر بیافتند. بیماران ممکن است «دیس‌کینزی‌های دو-مرحله‌ای» را نیز تجربه کنند، که با آغاز تأثیر دوز لوودوپا و مجدداً هنگامی که اثر آن از بین می‌رود، رخ می‌دهند. این دیس‌کینزی‌ها معمولاً شامل حرکات گذرا، قالبی، و ریتمیک هستند که عمدتاً اندام‌های تحتانی را گرفتار ساخته و اغلب با پارکینسونیسم در سایر نواحی بدن همراه هستند. این دیس‌کینزی‌ها را می‌توان با

افزایش دوز لوودوپا برطرف کرد، هرچند دوزهای بالاتر ممکن است سبب ایجاد دیس‌کینزی شدیدتر در بالاترین دوز شوند.

علت عوارض حرکتی ناشی از لوودوپا دقیقاً مشخص نیست. احتمال بروز این عوارض در زنان، افراد جوان‌تر مبتلا به بیماری شدیدتر، و به‌دنبال مصرف دوزهای بالاتر (mg/kg) لوودوپا بیشتر است. الگوی کلاسیک عقده‌های قاعده‌ای، برای درک خاستگاه علایم حرکتی در PD مفید بوده است، ولی کارایی کمتری برای درک دیس‌کینزی‌های ناشی از لوودوپا داشته‌اند (۵-۴۴۹). طبق این الگو، جایگزینی دوپامین می‌تواند سیستم خروجی پالیدال را بیش از حد مهار کرده و در نتیجه سبب افزایش فعالیت تالاموسی- قشری، افزایش تحریک نواحی حرکتی قشری، و ایجاد دیس‌کینزی شود. مع‌هذا، آن دسته از ضایعات پالیدوم که خروجی آن را به‌طور کامل تخریب می‌کنند، با بهبود همراه هستند (و نه با ایجاد دیس‌کینزی، که در الگوی کلاسیک مطرح است). پژوهشگران امروزه معتقدند که دیس‌کینزی به‌دنبال تغییراتی رخ می‌دهد که در اثر لوودوپا و در الگوی شلیک نورون‌های GPi (مکث‌ها، تکانه‌ها، هم‌زمانی، و غیره) و نیز فعالیت نوسانی ایجاد می‌شوند، و نه صرفاً بسامد شلیک به‌تنهایی. این امر به‌نوبهٔ خود سبب انتقال اطلاعات نادرست از پالیدوم به تالاموس/ قشر مغز و در نتیجه دیس‌کینزی می‌شود. ضایعات جراحی یا تحریک با بسامد بالا، می‌توانند با ایجاد تداخل (مسدود کردن یا مخفی کردن) در این فعالیت نورونی غیر طبیعی و پیشگیری از انتقال اطلاعات نادرست به سیستم‌های حرکتی، دیس‌کینزی را تقلیل دهند.

اطلاعات کنونی حکایت از آن دارند که تغییر الگوهای شلیک نورونی و عوارض حرکتی، با جایگزینی لوودوپای غیر فیزیولوژیک در ارتباط هستند. سطوح دوپامین در جسم مخطط، به‌طور طبیعی در سطحی نسبتاً ثابت حفظ می‌شوند. در PD، نورون‌های دوپامینی دچار اضمحلال شده و دوپامین جسم مخطط به قابلیت دسترسی به لوودوپای محیطی وابسته است. دوزهای متناوب لوودوپای کوتاه‌اثر سبب ایجاد نوساناتی در سطوح پلاسمایی می‌شوند، زیرا اولاً میزان انتقال دارو از معده به دوازدهه (یعنی محل جذب آن) متغیر است و ثانیاً نیمه‌عمر این دارو نیز کوتاه است. این تغییرپذیری، سبب مواجههٔ گیرنده‌های دوپامینی با غلظت‌های بیمارگونهٔ بالا و پایین دوپامین می‌شود. پژوهشگران این فرضیه را مطرح کرده‌اند که تحویل شدن لوودوپا به‌نحوی پیوسته‌تر، می‌تواند از ایجاد عوارض حرکتی پیشگیری کند. البته نتایج یک مطالعهٔ شاهددار اخیر نشان داد که تزریق پیوستهٔ ژل روده‌ای لوودوپا/ کربی‌دوپا (دوئودوپا) به‌صورت درون‌روده‌ای، با بهبود چشمگیر در زمان «قطع اثر» و در زمان «اثربخشی» بدون دیس‌کینزی در بیماران مبتلا به PD پیشرفته (در مقایسه با لوودوپای خوراکی استاندارد بهینه) همراه است.

در بیماران تحت درمان با لوودوپا، می‌توان تغییرات رفتاری را نیز شاهد بود. پژوهشگران نوعی سندرم بدتنظیمی دوپامین را شرح داده‌اند که در آن، بیماران اشتیاق فراوانی به لوودوپا داشته و دوزهای مکرر و غیر ضروری لوودوپا را به‌شیوه‌ای معتادانه مصرف می‌کنند. آن دسته از بیماران مبتلا به PD که دوزهای بالایی از لوودوپا را مصرف می‌کنند، می‌توانند دچار رفتارهای قالبی (کلیشه‌ای) و بی‌هدف مانند سرهم‌کردن و از هم باز کردن بی‌معنی اجسام یا گردآوری و دسته بندی آنها شوند. این را punding می‌نامند، که عبارتی برگرفته از توصیف سوئدی‌ها برای رفتارهای بی‌معنی مشاهده شده در مصرف‌کنندگان مزمن آمفتامین است. افزایش فعالیت جنسی و سایر اختلالات کنترل تکانه گهگاه با مصرف لوودوپا همراه بوده، هرچند که بیشتر به‌دنبال مصرف آگونیست‌های دوپامین مشاهده می‌شوند.

آگونیست‌های دوپامین

آگونیست‌های دوپامین گروه متنوعی از داروها هستند که مستقیماً بر گیرنده‌های دوپامینی اثر می‌کنند. این داروها برخلاف لوودوپا، نیازی به متابولیزه شدن به یک فرآوردهٔ فعال نداشته و تحت متابولیسم اکسیداتیو قرار نمی‌گیرند. آگونیست‌های دوپامین ابتدایی، مشتقات ارگوت (مانند بروموکریپتین، پرگولید، کابرگولین) بودند،

و عوارض جانبی ناشی از ارگوت و از جمله آسیب به دریچه‌های قلبی را ایجاد می‌کردند. این داروها عمدتاً جای خود را به نسل دومی از آگونیست‌های دوپامینی غیر ارگوت (مانند پرامی‌پکسول، روپینیرول، روتیگوتین) داده‌اند. به‌طور کلی، آگونیست‌های دوپامین دارای اثربخشی مشابه با لوودوپا نیستند. این داروها ابتدا به‌عنوان کمک به لوودوپا برای تقویت عملکرد حرکتی و کاهش مدت زمان «قطع اثر» در بیماران دچار حالت نوسانی، به بازار عرضه شدند. متعاقباً پژوهشگران نشان دادند آگونیست‌های دوپامین، احتمالاً به‌دلیل آنکه نسبتاً طولانی‌اثر هستند، کمتر از لوودوپا ممکن است سبب ایجاد دیس‌کینزی شوند. به‌همین دلیل، بسیاری از پزشکان درمان را با نوعی آگونیست دوپامین آغاز می‌کنند، هرچند در نهایت، تجویز لوودوپای مکمل عملاً برای تمامی بیماران ضرورت خواهد یافت. هم رونیپیرول و هم پرامی‌پکسول به‌صورت فرمولاسیون‌های خوراکی فوری- رهش (روزی سه بار) و گسترده- رهش (روزی یک بار) در دسترس هستند. روتیگوتین به‌صورت برچسب پوستی روزی یک بار تجویز می‌شود. آپومورفین، نوعی آگونیست دوپامین با اثربخشی مشابه با لوودوپا است، ولی باید به‌صورت تزریقی تجویز شده و نیمه‌عمر و طول مدت اثر (۴۵ دقیقه) بسیار کوتاهی دارد. این دارو معمولاً به‌صورت تزریقی و به‌عنوان ترکیب نجات‌بخش برای درمان دوره‌های «قطع اثر» شدید تجویز می‌شود. آپومورفین را می‌توان از طریق انفوزیون زیرجلدی پیوسته نیز تجویز کرد، و مشخص شده است که در بیماران دچار بیماری پیشرفته، هم سبب کاهش طول مدت «قطع اثر» و هم سبب کاهش دیس‌کینزی می‌شود. مع‌هذا، این رویکرد در ایالات متحده هنوز به‌تأیید نرسیده است.

مصرف آگونیست دوپامین، با عوارض جانبی گوناگونی همراه است. عوارض جانبی حاد عمدتاً دوپامینرژیک بوده و شامل تهوع، استفراغ، و هیپوتانسیون وضعیتی هستند. در اینجا نیز همانند لوودوپا، معمولاً می‌توان با تنظیم آهستهٔ دوز دارو، از بروز آنها جلوگیری کرد. عوارض جانبی ناشی از مصرف مزمن عبارت‌اند از توهم و اختلال شناخت. رخوت‌زایی همراه با دوره‌های ناگهانی ناخواستهٔ فرو رفتن به خواب در هنگام رانندگی نیز گزارش شده‌اند. پزشکان باید اطلاعاتی دربارهٔ این مشکل بالقوه را در اختیار بیماران قرار دهند، و بیماران نباید در هنگام خستگی، رانندگی کنند. آگونیست‌های دوپامین می‌توانند با اختلالات کنترل تکانه و از جمله قماربازی بیمارگونه، افزایش فعالیت جنسی، و خرید کردن و خوردن اجبارگونه همراه باشند. البته هنوز مشخص نیست که علت دقیق این مشکلات چیست و چرا این مشکلات به‌دنبال مصرف آگونیست‌های دوپامین، شایع‌تر از مصرف لوودوپا هستند، ولی نظام‌های پاداش همراه با دوپامین و تغییرات ایجاد شده در بخش شکمی جسم مخطط و نواحی حدقه‌ای- پیشانی، در آنها نقش دارند. به‌طور کلی، عوارض جانبی مزمن، وابسته به دوز بوده و با مصرف دوزهای پایین‌تر می‌توان از آنها اجتناب کرد یا آنها را به‌حداقل ممکن رساند. ایجاد ضایعات پوستی در محل تجویز، می‌تواند عوارضی را در تزریق آپومورفین و تعبیهٔ برچسب روتیگوتین پدید آورد.

مهارکننده‌های MAO-B

مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز نوع B (MAO-B)، سبب مهار متابولیسم مرکزی دوپامین و افزایش غلظت این عصب‌رسانه در سیناپس می‌شوند. سلژیلین و راسازیلین، مهارکننده‌های خودکشی نسبتاً انتخابی آنزیم MAO-B هستند. به‌لحاظ بالینی، مهارکننده‌های MAO-B چنانچه به‌صورت داروی تک‌درمانی در اوایل بیماری مصرف شوند، فواید آنتی‌پارکینسونی دارند و چنانچه برای کمک به لوودوپا در بیماران مبتلا به نوسان عملکردهای حرکتی مصرف شوند، سبب کاهش مدت زمان «قطع اثر» می‌گردند. مهارکننده‌های MAO-B معمولاً بی‌خطر بوده و به‌خوبی تحمل می‌شوند، و ممکن است سبب افزایش دیس‌کینزی در بیماران تحت درمان با لوودوپا شوند، ولی این را معمولاً می‌توان با تنظیم کاهشی دوز لوودوپا، کنترل کرد. مهار ایزوفرم MAO-A، از متابولیسم تیرامین در روده پیشگیری می‌کند و سبب نوعی واکنش هیپرتانسیو بالقوه کشنده به‌نام «تأثیر پنیر» می‌شود، زیرا مواد غذایی غنی از

تیرامین مانند برخی پنیرها، گوشت‌های مانده، و شراب قرمز می‌توانند این واکنش را ایجاد کنند. سلژیلین و راساژیلین در عمل سبب مهار MAO-A نشده و در دوزهایی که معمولاً در طب بالینی مورد مصرف قرار می‌گیرند، با تأثیر پنیر همراه نیستند. به‌لحاظ نظری، خطر ایجاد نوعی واکنش سروتونین در بیماران تحت درمان هم‌زمان با داروهای ضد افسردگی مهارکنندهٔ انتخابی بازبرداشت سروتونین (SSRI) وجود دارد، ولی به‌ندرت مشاهده می‌شود.

علاقه به مهارکننده‌های MAO-B، سبب تمرکز پژوهشگران بر اثرات احتمالی تعدیل‌کنندهٔ بیماری شده است. با تجویز هم‌زمان نوعی مهارکنندهٔ MAO-B که تبدیل MPTP به یون پیریدینیوم توکسیک آن یعنی MPP^+ جلوگیری می‌کند، می‌توان از توکسیسیتهٔ MPTP پیشگیری کرد. مهارکننده‌های MAO-B دارای توان بالقوه برای مهار متابولیسم اکسیداتیو دوپامین و پیشگیری از استرس اکسیداتیو نیز هستند. به‌علاوه، هم سلژیلین و هم راساژیلین، دارای یک حلقهٔ پروپارژیل در ساختمان مولکولی خود هستند که در حیوانات آزمایشگاهی، دارای اثرات ضد آپوپتوزی است. نتایج مطالعهٔ DATATOP نشان داد که سلژیلین، ظهور ناتوانی را به‌میزان معنی‌داری به‌تأخیر می‌اندازد، و لذا تجویز لوودوپا در بیماران PD درمان‌نشده، ضروری است. مع‌هذا، پژوهشگران نتوانستند تعیین کنند که آیا علت این امر، نوعی اثر محافظت‌کنندهٔ عصبی بوده است که سبب کاهش سرعت پیشرفت بیماری می‌شود یا نوعی اثر علامتی که صرفاً اضمحلال عصبی جاری را پنهان می‌سازد. به‌تازگی، نتایج مطالعهٔ ADAGIO نشان داد که درمان زودهنگام با راساژیلین با دوز ۱ میلی‌گرم در روز (ولی نه ۲ میلی‌گرم در روز)، فوایدی را دربر دارد که در صورت آغاز درمان پس از گذشت مدتی از بیماری، دیگر حاصل نمی‌شوند؛ این یافته، با اثر تعدیل‌کنندهٔ بیماری این دارو مطابقت دارد؛ مع‌هذا، اهمیت این یافته‌ها در بلندمدت هنوز قطعی نیست.

مهارکننده‌های COMT

هنگامی که لوودوپا با نوعی مهارکنندهٔ دِکربوکسیلاز تجویز می‌شود، عمدتاً در بافت‌های محیطی و توسط COMT متابولیزه می‌شود. مهارکننده‌های COMT، نیمه‌عمر حذف لوودوپا را افزایش داده و قابلیت دسترسی به آن را در مغز بیشتر می‌کنند. ترکیب کردن لوودوپا با مهارکنندهٔ COMT، سبب کاهش مدت «قطع اثر» و طولانی شدن مدت «اثربخشی» در بیماران دارای نوسان شده و در عین حال، امتیازات حرکتی آنان را نیز افزایش می‌دهد. دو مهارکنندهٔ COMT، به‌نام‌های تولکاپون و اِنتاکاپون، به‌تأیید رسیده‌اند. به‌علاوه، نوعی قرص ترکیبی شامل لوودوپا، کربی‌دوپا، و انتاکاپون (استالِوو) به بازار عرضه شده است.

عوارض جانبی مهارکننده‌های COMT، عمدتاً دوپامینرژیک بوده (تهوع، استفراغ، افزایش دیس‌کینزی) و معمولاً می‌توان آنها را با تنظیم کاهشی دوز لوودوپا به‌میزان ۲۰ تا ۳۰ درصد کنترل کرد. اسهال شدید در اثر مصرف تولکاپون و با شدت کمتر، دراثر مصرف انتاکاپون گزارش شده است، که قطع دارو را در ۵ تا ۱۰ درصد افراد ضروری می‌سازد. مواردی از توکسیسیتهٔ کبدی مهلک به‌دنبال مصرف تولکاپون گزارش شده است، و پایش دوره‌ای عملکرد کبدی ضروری است. البته مصرف انتاکاپون با چنین مشکلی همراه نیست. تغییر رنگ ادرار را می‌توان در اثر مصرف هر دو مهارکنندهٔ COMT مشاهده کرد که به‌دلیل تجمع نوعی متابولیت بوده، ولی فاقد اهمیت بالینی است.

پژوهشگران معتقدند که آغاز تجویز لوودوپا به‌صورت ترکیب با نوعی مهارکنندهٔ COMT به‌منظور افزایش نیمه‌عمر حذف آن، می‌تواند سبب شود که اولاً لوودوپا به‌صورت پیوسته‌تری تحویل گردد (مشروط بر آنکه در فواصل معینی مصرف شود)، و ثانیاً خطر بروز عوارض حرکتی کاهش یابد. با وجود آنکه این نتیجه در یک الگوی پیش‌بالینی از MPTP مشاهده شده است، و انفوزیون پیوسته، هم سبب کاهش مدت «قطع اثر» و هم سبب کاهش دیس‌کینزی در بیماران مبتلا به PD پیشرفته می‌شود، ولی در مطالعهٔ STRIDE-PD، آغاز لوودوپا به‌همراه نوعی مهارکنندهٔ COMT، هیچ مزیتی نسبت به آغاز لوودوپا به‌تنهایی در بیماران مبتلا به مراحل اولیهٔ PD نداشته است. البته علت این امر

می‌توان آن باشد که ترکیب مزبور، با فواصل کافی تجویز نشده بود تا بتواند دسترسی پیوسته به لوودوپا را فراهم آورد. هم‌اکنون، ارزش اصلی مهارکننده‌های COMT، همچنان برای بیمارانی است که نوساناتی را در عملکردهای حرکتی تجربه می‌کنند.

سایر درمان‌های طبی

داروهای آنتی‌کولینرژیک با اثر مرکزی مانند تری‌هگزی‌فنیدیل و بنزتروپین از دیرباز برای درمان PD مورد استفاده قرار می‌گرفته‌اند، ولی با عرضهٔ ترکیبات دوپامینرژیک به بازار، طرفداران خود را از دست دادند. اثر بالینی اصلی آنها بر روی لرزش است، هرچند هنوز مشخص نیست که آیا این اثر مفید، بیشتر از اثری است که از ترکیباتی مانند لوودوپا و آگونیست‌های دوپامین حاصل می‌شود یا خیر. با این وجود، آنها هنوز هم می‌توانند در بیماران دچار ترمور شدید مفید باشند. مصرف آنها (به‌ویژه در سالمندان) محدود است، که این به‌دلیل تمایل آنها به ایجاد انواع گوناگونی از عوارض جانبی و از جمله اختلال عملکرد ادراری، گلوکوم، و به‌ویژه اختلال شناخت است.

آمانتادین نیز دارای اهمیت تاریخی است. این دارو که در ابتدا به‌عنوان نوعی ترکیب ضد ویروسی به بازار عرضه شد، اثرات ضد پارکینسونی نیز دارد که امروزه تصور می‌شود ناشی از آنتاگونیسم گیرندهٔ NMDA (*این-متیل- دی- آسپارتات*) باشد. با وجود آنکه برخی پزشکان، آمانتادین را به‌دلیل اثرات خفیف علامتی آن، برای بیماران مبتلا به مراحل اولیهٔ PD تجویز می‌کنند، ولی گسترده‌ترین کاربُرد این دارو، عمل کردن به‌عنوان نوعی ترکیب ضد دیسکینزی در بیماران مبتلا به PD پیشرفته است. در حقیقت، این دارو تنها ترکیب خوراکی است که در مطالعات شاهددار مشخص شده است سبب کاهش دیس‌کینزی بدون تشدید علایم پارکینسونی می‌شود، هرچند که اثرات مفید آن ممکن است نسبتاً گذرا باشد. اختلال شناخت، از نگرانی‌های عمده است. افزایش وزن و لیویدو رتیکولاریس، از سایر عوارض جانبی این دارو هستند. آمانتادین باید همواره به‌صورت تدریجی قطع شود، زیرا بیماران می‌توانند علایم شبه محرومیت را تجربه کنند.

پژوهشگران در تلاش برای افزایش اثرات ضد پارکینسونی، کاهش مدت «قطع اثر»، و درمان یا پیشگیری از دیس‌کینزی، در حال حاضر سرگرم تحقیق بر روی چند دستهٔ دارویی جدید هستند، که از میان آنها می‌توان به آنتاگونیست‌های آدنوزین A_{2A}، آگونیست‌های نیکوتینی، آنتاگونیست‌های گلوتامات، و آگونیست‌های $5\text{-}HT_{1A}$ اشاره کرد.

فهرستی از داروهای اصلی و دوزهای مختلف موجود در بازار، در جدول ۵-۴۴۹ ارائه شده است.

محافظت عصبی

به‌رغم ترکیبات درمانی پرشماری که برای درمان PD در دسترس هستند، بیماران همچنان پیشرفت بیماری به‌همراه کم‌توانی غیر قابل‌تحمل را تجربه می‌کنند. درمان محافظت عصبی که پیشرفت بیماری را آهسته کرده یا متوقف می‌سازد، هنوز هم نیاز درمانی تأمین‌نشدهٔ اصلی در PD به شمار می‌رود. همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، کارآزمایی‌هایی بر روی برخی داروهای خاص (مانند سلژیلین و راساژیلین)، با نتایج مثبتی همراه بوده که بر اثر تعدیل‌کنندهٔ بیماری آنها تأکید می‌ورزند. مع‌هذا، نمی‌توان تعیین کرد که آیا نتایج مثبت، ناشی از محافظت عصبی همراه با کاهش سرعت پیشرفت بیماری بوده یا در واقع اثرات علامتی مخدوش‌کننده‌ای هستند که روند پیشرفت را پنهان می‌سازند. CoQ10، که نوعی آنتی‌اکسیدان و تقویت‌کنندهٔ زیستی میتوکندریایی به شمار می‌رود، در یک کارآزمایی مقدماتی دارای نتایج مثبت، توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است، ولی این نتایج مثبت در مطالعات بزرگ‌تر و دو سو کور تکرار نشدند.

درمان جراحی

درمان‌های جراحی مربوط به PD، بیش از یک قرن است که مورد استفاده قرار گرفته‌اند. ضایعاتی که به‌روش جراحی و در قشر حرکتی ایجاد می‌شوند، سبب بهبود لرزش شده، ولی با اختلالات حرکتی همراه بودند.

جدول ۵-۴۴۹ داروهای رایج مورد استفاده برای درمان بیماری پارکینسون[a]

ترکیب	دوزهای موجود	دوزهای رایج
لوودوپا[a]		
کربی‌دوپا/ لوودوپا	10/100, 25/100, 25/250 mg	200-100 mg levodopa/d 2-4 times/d
بنسرازید/ لوودوپا	25/100, 50/200 mg	
کربی‌دوپا/ لوودوپا CR	25/100, 50/200 mg	
بنسرازید/ لوودوپا MDS	25/200, 25/250 mg	
پارکوپا	10/100, 25/100, 25/250 mg	
کربی‌دوپا/ لوودوپا/ انتاکاپون	12.5/50/200, 18.75/75/200 25/100/200, 31.25/125/200 37.5/150/200, 50/200/200mg	
آگونیست‌های دوپامین		
پرامی‌پکسول	0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 mg	0.25-1.0 mg tid
پرامی‌پکسول ER	0.375, 0.75, 1.5, 3.0, 4.5 mg	1-3 mg/d
روپینیرول	0.25, 0.5, 1.0, 3.0 mg	6-24 mg/d
روپینیرول XL	2,4,6,8 mg	6-24 mg/d
برچسب روتیگوتین	2,4,6,8 mg برچسب‌های	4-24 mg/d
آپومورفین SC		2-8 mg
مهارکننده‌های COMT		
انتاکاپون	200 mg	200 mg با هر دو لوودوپا
تولکاپون	100, 200 mg	100-200 mg tid
مهارکننده‌های MAO-B		
سلژیلین	5 mg	5 mg bid
راسازیلین	0.5, 1.0 mg	1.0 mg QAM

[a] درمان باید برای هر بیمار به‌طور جداگانه تعیین شود. به‌طور کلی، داروها باید با دوزهای پایین آغاز شده و تا رسیدن به دوز بهینه، تنظیم شوند.
تذکر: داروها نباید ناگهان قطع شوند، بلکه باید بسته به شرایط، به‌تدریج کاهش یافته یا قطع شوند.
علایم اختصاری: COMT، کاتکول-O-متیل‌ترانسفراز؛ MAO-B، منوآمین اکسیداز نوع B؛ QAM، هر روز صبح.

و لذا این رویکرد کنار گذاشته شد. متعاقباً، پژوهشگران دریافتند که ضایعات ایجاد شده در هستهٔ بینابینی شکمی (VIM) تالاموس، بدون آنکه موجب همی‌پارزی شوند، سبب کاهش لرزش در سمت مقابل می‌گردند، ولی این ضایعات نتوانستند به‌صورتی معنی‌دار، به بهبود سایر علایم ناتوان‌کنندهٔ PD کمک کنند. پژوهشگران در دههٔ ۱۹۹۰، نشان دادند که ضایعات ایجاد شده در بخش خلفی- شکمی GPi (قلمرو حرکتی)، سبب بهبود ریژیدیته و برادی‌کینزی و لرزش می‌شوند. نکتهٔ مهم آنکه، پالیدوتومی نیز با بهبود چشمگیر دیس‌کینزی سمت مقابل همراه بوده است. با افزایش درک پژوهشگران از پاتوفیزیولوژی PD، این روش طرفدارانی پیدا کرد (مطالب قبلی را ببینید). مع‌هذا، این روش برای بیماران مبتلا به بیماری دوطرفه روش بهینه‌ای قلمداد نمی‌شود، زیرا ضایعات دوطرفه با عوارض جانبی مانند دیسفاژی، دیس‌آرتری، و اختلال در شناخت همراه هستند، و تا حد بسیاری جای خود را به تحریک عمقی مغز (DBS) داده است. ضایعات یک‌طرفهٔ STN با

فواید ضد پارکینسونی بیشتر و نیاز کمتر به لوودوپا همراه هستند، ولی نگرانی‌هایی دربارهٔ خطر ایجاد همی‌بالیسموس وجود دارد، و لذا این روش به‌طور رایج مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.

در اکثر اعمال جراحی که امروزه برای PD انجام می‌شوند، از DBS استفاده می‌گردد. در این روش، الکترودی در داخل منطقهٔ هدف قرار داده شده و به یک دستگاه تحریک‌کننده وصل می‌گردد که به‌صورت زیرجلدی بر روی قفسهٔ سینه قرار داده می‌شود. DBS اثرات یک ضایعه را شبیه‌سازی می‌کند، بدون آنکه الزاماً ضایعه‌ای را در مغز ایجاد نماید. هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست که DBS چگونه عمل می‌کند، ولی ممکن است از طریق مختل کردن پیام‌های غیر طبیعی مربوط به PD و عوارض حرکتی عمل نماید. متغیرهای دستگاه تحریک‌کننده را می‌توان بسته به شکل ظاهری الکترودها، ولتاژ، بسامد، و طول مدت ضربان تنظیم کرد تا حداکثر اثرات مفید و حداقل عوارض جانبی حاصل شود. در مواردی که عوارض جانبی غیر قابل‌تحمل هستند، می‌توان تحریک را قطع کرد و سیستم را خارج ساخت. در این روش، نیازی به ایجاد ضایعه در مغز وجود نداشته و لذا می‌تواند برای انجام اعمال جراحی دوطرفه و نسبتاً بی‌خطر، مناسب باشد.

در هنگام انجام DBS برای بیماری پارکینسون، STN یا GPi هدف قرار می‌گیرند؛ که نتایج شگفت‌انگیزی را به‌دنبال دارد (به‌ویژه از نظر کاهش مدت «قطع اثر» و دیس‌کینزی‌ها)، ولی علایمی مانند انجماد، سقوط، و دمانس که به لوودوپا پاسخ نمی‌دهند را بهبود نبخشیده یا از بروز آنها پیشگیری نمی‌کند. لذا این روش عمدتاً برای بیمارانی توصیه می‌شود که از کم‌توانی ناشی از لرزش شدید یا عوارض حرکتی ناشی از لوودوپا رنج می‌برند که با وجود تغییرات دارویی، به‌خوبی کنترل نمی‌شوند. امروزه مشخص شده است که در چنین بیمارانی، DBS سبب بهبود کیفیت زندگی در مقایسه با بهترین درمان‌های طبی می‌شود. البته عوارض جانبی ناشی از عمل جراحی (خونریزی، انفارکتوس، عفونت)، ناشی از سیستم DBS (عفونت، شکستن الکترود، جابجایی الکترود، زخمی شدن پوست)، یا خودِ دستگاه تحریک‌کننده (اختلالاتی در چشم و در تکلم، پرش‌های عضلانی، پاراستزی‌ها، افسردگی، و به‌ندرت خودکشی) نیز مشاهده می‌شوند. نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهند که فواید حاصل از انجام DBS بر روی STN و GPi مشابه بوده، ولی تحریک GPi می‌تواند با کاهش فراوانی افسردگی همراه باشد. اگرچه تمامی بیماران مبتلا به PD، کاندید انجام این روش نیستند، ولی این روش برای بسیاری از آنان کاملاً مفید واقع می‌شود. مطالعات انجام شده بر روی DBS در بیماران مبتلا به مراحل ابتدایی PD، نشان داده‌اند که این روش در مقایسه با درمان طبی، دارای منافعی است، ولی باید این منافع را با هزینهٔ این روش و خطر بروز عوارض جانبی آن سبک و سنگین کرد. مطالعات بلندمدت، تداوم اثرات مفید را از نظر علایم حرکتی کلاسیک PD نشان داده‌اند، ولی DBS از ایجاد علایم غیر دوپامینرژیک که همچنان از علل کم‌توانی هستند، پیشگیری نمی‌کند. پژوهشگران همچنان به مطالعات خود برای ارزیابی بهترین روش ممکن برای استفاده از DBS (تحریک با بسامد پایین یا بالا، سیستم‌های بسته، و غیره) ادامه می‌دهند. مقایسهٔ DBS با سایر درمان‌هایی که سبب بهبود عملکرد حرکتی بدون ایجاد دیس‌کینزی می‌شوند (مانند تزریق دوئودوپا و آپومورفین) باید در آینده انجام شود. پژوهشگران هم‌اکنون سرگرم بررسی هدف‌های دیگری برای DBS هستند که ممکن است بتوانند سبب بهبود اختلال راه‌رفتن، افسردگی، و اختلال شناخت در بیماران مبتلا به PD شوند.

درمان‌های تجربی برای PD

اخیراً علاقهٔ دانشمندان و عموم مردم نسبت به شماری از مداخلات نوین جلب شده که تحقیق بر روی آنها ادامه دارد و ممکن است به‌عنوان روش‌های درمانی PD مورد استفاده قرار گیرند. از میان این مداخلات می‌توان به درمان‌های مبتنی بر سلول (مانند پیوند زدن سلول‌های دوپامینی جسم سیاه جنین یا نورون‌های دوپامین مشتق شده از سلول‌های بنیادی)، درمان‌های ژنی، و عوامل رشددهنده اشاره کرد. راهبُردهای پیوند، بر پایهٔ مفهوم پیوند زدن سلول‌های دوپامینرژیک

به‌داخل جسم مخطط و به‌منظور جایگزینی نورون‌های دوپامینی SNc استوار هستند. پژوهشگران نشان داده‌اند که سلول‌های مزانسفال جسم سیاه جنین، پس از این پیوند، زنده مانده، عصب‌دهی مجدد در جسم مخطط را به‌شیوه‌ای اُرگانوتیپیک انجام داده، و عملکرد حرکتی را مجدداً در حیوانات آزمایشگاهی مبتلا به PD برقرار می‌سازند. مع‌هذا در دو مطالعهٔ دوسوکور، پیوند جسم سیاه جنین فاقد اثر مفید معنی‌دار (به‌لحاظ تحقق اهداف اصلی) در مقایسه با عمل جراحی دروغین بوده است. به‌علاوه، پیوند زدن سلول‌های جسم سیاه جنین، با ایجاد نوعی دیس‌کینزی همراه است که پیش از این شناسایی نشده بوده و پس از کاهش دوز لوودوپا یا حتی قطع آن نیز ادامه می‌یابد. پژوهشگران علت این امر را آزادسازی تنظیم‌نشدهٔ دوپامین از نورون‌های سروتونینی می‌دانند. به‌علاوه، شواهدی وجود دارد دال بر آنکه پس از گذشت سالیان متمادی، نورون‌های دوپامینی رویانی سالم پیوند شده از اهداکنندگان غریبه، دچار پاتولوژی PD و اختلال عملکرد می‌شوند، که نشان می‌دهد آلفا-سینوکلئین به‌روشی همانند پریون، از نورون‌های مبتلا به نورون‌های غیر مبتلا منتقل می‌شود (به توضیحات قبلی رجوع کنید). مهم‌ترین نکته شاید این باشد که هنوز مشخص نیست جایگزینی سلول‌های دوپامینی به‌تنهایی، چگونه سبب بهبود علایم غیر دوپامینرژیک مانند سقوط و دمانس (که از علل عمدهٔ کم‌توانی در بیماران دچار بیماری پیشرفته قلمداد می‌شوند) خواهد شد. همین نگرانی‌ها، دربارهٔ نورون‌های دوپامینی مشتق شده از سلول‌های بنیادی نیز صدق می‌کنند، که هنوز در بیماران دچار PD به‌درستی مورد آزمایش قرار نگرفته و با نگرانی‌های بیشتری یعنی ایجاد تومور و عوارض جانبی پیش‌بینی‌نشده نیز همراه هستند. بنابراین، آیندهٔ کوتاه‌مدت این تکنولوژی به‌عنوان درمانی برای PD، حداقل در وضعیت کنونی‌اش، نویدبخش نبوده، و هیچ مبنای علمی وجود ندارد که درمان رایج با سلول‌های بنیادی (که بازاریابی آن در برخی کشورها انجام می‌شود) را ایجاب کند.

عوامل رشددهنده (تروفیک)، مجموعه‌ای از پروتئین‌ها هستند که سبب افزایش رشد نورونی و بازگشت عملکرد به نورون‌های آسیب‌دیده می‌شوند. چندین عامل تروفیک وجود دارند که مشخص شده است دارای اثرات مفیدی بر روی نورون‌های دوپامینی در مطالعات آزمایشگاهی هستند. عامل نوروتروفیک مشتق از گلیال (GDNF) و نورتورین توجه ویژهٔ پژوهشگران را به‌عنوان درمان‌های احتمالی PD به‌خود جلب کرده‌اند. مع‌هذا در کارآزمایی‌های دو- سو- کور انجام شده بر روی تزریق GDNF به‌داخل بطن و به‌داخل پوتامن، فوایدی در مقایسه با تجویز دارونما در بیماران PD مشاهده نشد، شاید بدین دلیل که مولکول تروفیک به‌حد کافی به سرتاسر ناحیهٔ هدف تحویل نشده است.

تحویل ژن، سبب می‌شود که با یک اقدام واحد، امکان تحویل گسترده در سرتاسر ناحیهٔ هدف فراهم آمده و بیان بلندمدت پروتئین درمان‌کننده نیز امکان‌پذیر شود. ژن‌درمانی شامل قرار دادن DNA یک پروتئین درمان‌کننده به‌داخل ویروس ناقل است که متعاقباً می‌تواند به نواحی هدف اختصاصی تحویل شود. DNA پروتئین درمان‌کننده سپس وارد ژنوم سلول‌های میزبان شده و به‌صورت پیوسته آزاد می‌گردد. در اغلب موارد از ویروس AAV2 به‌عنوان ناقل ویروسی استفاده می‌شود، زیرا موجب برانگیختن پاسخ التهابی نشده، در داخل ژنوم میزبان جای نمی‌گیرد، و با بیان تراژنی بلندمدتی همراه است. کارآزمایی‌های بالینی انجام شده بر روی تحویل عامل تروفیک نورتورین از طریق AAV2، در کارآزمایی‌های با برچسب باز، نتایج نویدبخشی را در پی داشته است، ولی در کارآزمایی‌های دوسوکور با شکست مواجه شدند، شاید بدین دلیل که آسیب آکسونی در PD مانع از انتقال پس‌گرای این پروتئین به نورون‌های دوپامینی واقع در SNc (یعنی همان محلی که وجود آن برای ایجاد تنظیم افزایشی ژن‌های ترمیم‌کنندهٔ مورد نیاز برای پاسخ تروفیک الزامی است) شده بودند. مع‌هذا، کارآزمایی دو- سو- کور بعدی انجام شده بر روی تحویل نورتورین از طریق AAV2 به‌داخل پوتامن و SNc، هر دو، نیز با شکست مواجه شد.

تحویل ژن به‌عنوان روشی برای تحویل

دکربوکسیلاز آمینو اسید آروماتیک با یا بدون تیروزین هیدروکسیلاز به‌داخل جسم مخطط، به‌منظور تسهیل در تولید پروتئین و گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز به STN جهت مهار شلیک نورونی بیش‌فعالانه نیز در دست بررسی است. البته اثربخشی هیچ‌یک از این روش‌ها در بیماران مبتلا به PD، هنوز به‌اثبات نرسیده است. به‌علاوه، اگرچه تکنولوژی تحویل ژن، دارای اثرات بالقوهٔ بسیار است، ولی با خطر ایجاد عوارض جانبی پیش‌بینی‌نشده نیز همراه بوده، و رویکردهای کنونی که سیستم جسم مخطط- جسم سیاه را هدف قرار می‌دهند، تأثیری بر علایم غیر دوپامینرژیک این بیماری ندارند.

درمان علایم غیر حرکتی و غیر دوپامینرژیک PD

اگرچه درمان PD عمدتاً بر علایم دوپامینرژیک این بیماری متمرکز است، ولی درمان علایم غیر دوپامینرژیک را نیز نباید نادیده انگاشت. برخی علایم غیر حرکتی، اگرچه بیانگر پاتولوژی دوپامینرژیک نیستند، ولی با این حال به‌دنبال مصرف داروهای دوپامینرژیک بهبود می‌یابند. برای مثال، مشکلاتی مانند اضطراب، حملات وحشت‌زدگی، افسردگی، تعریق، مشکلات حسی، انجماد، و یبوست همگی در دوره‌های «قطع اثر» بدتر شده و ممکن است با کنترل دوپامینرژیک بهتر، بهبود یابند. حدود ۵۰ درصد بیماران مبتلا به PD از افسردگی در سیر بیماری رنج می‌برند، و افسردگی معمولاً کمتر از حد واقعی تشخیص داده شده و کمتر از میزان لازم درمان می‌شود. از تجویز داروهای ضد افسردگی نباید پرهیز کرد، به‌ویژه برای بیماران دچار افسردگی اساسی. سندرم‌های سروتونین، به‌لحاظ نظری یک نگرانی در هنگام مصرف هم‌زمان SSRIها و مهارکننده‌های MAO-B به‌شمار می‌روند، ولی نادر هستند. اضطراب را می‌توان با تجویز بنزودیازپین‌های کوتاه‌اثر درمان کرد.

روان‌پریشی می‌تواند برای برخی از بیماران مبتلا به PD، مشکل‌ساز باشد. برخلاف توهمات AD، این توهمات معمولاً بینایی، شکل‌گرفته، و بدون تهدید هستند. نکتهٔ مهم آن است که این توهمات می‌توانند مصرف ترکیبات دوپامینرژیک برای دستیابی به کنترل حرکتی مناسب را محدود سازند. روان‌پریشی در PD اغلب به دوزهای پایین نورولپتیک‌های آتیپیک پاسخ داده و تحمل دوزهای بالاتر لوودوپا را امکان‌پذیر می‌سازد. کلوزاپین، اثربخش‌ترین دارو در این میان است، ولی می‌تواند با آگرانولوسیتوز همراه باشد، و لذا در این میان، پایش منظم الزامی است. به‌همین دلیل، بسیاری از پزشکان، درمان را با کوتیاپین آغاز می‌کنند، هرچند که اثربخشی آن در کارآزمایی‌های دارای گروه شاهد دریافت‌کنندهٔ دارونما هنوز به‌اثبات نرسیده است. توهم در بیماران مبتلا به PD، اغلب پیام‌آور ایجاد دمانس است.

دمانس در PD (PDD) شایع بوده، و سرانجام حدود ۸۰ درصد بیماران را مبتلا می‌سازد. میزان فراوانی آن با افزایش سن افزایش یافته، و برخلاف AD، عمدتاً عملکردهای اجرایی و توجه را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد، و در این میان، زبان و حافظه و محاسبات نسبتاً سالم باقی می‌مانند. اگر دمانس قبل از آغاز اختلال عملکرد حرکتی یا ظرف مدت ۱ سال پس از آن ایجاد شود، برای سهولت آن را دمانس همراه با اجسام لویی (DLB؛ فصل ۴۴۸) می‌نامند. این بیماران به‌ویژه مستعد ابتلا به توهم و نوسانات شبانه‌روزی هستند. به‌لحاظ آسیب‌شناختی، وجه مشخصهٔ DLB عبارت است از اجسام لویی که در سرتاسر قشر مغز (به‌ویژه هیپوکامپ و آمیگدال) پراکنده هستند و در اغلب موارد با پاتولوژی AD نیز همراه است. این احتمال وجود دارد که DLB و PDD، بیانگر طیفی از PD باشند و نه دو مقولهٔ بیماری جداگانه. اختلال شناختی خفیف (MCI) اغلب پیش از آغاز دمانس رخ داده و شاخص قابل‌اعتمادتری از دمانس قریب‌الوقوع در PD در مقایسه با قابلیت اعتماد آن برای دمانس قریب‌الوقوع در جمعیت عمومی است. داروهای دوپامینرژیک می‌توانند سبب بدتر شدن عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به دمانس شوند و لذا باید قطع شده یا دوز آنها کاهش یابد، تا بلکه توازنی میان فواید ضد پارکینسونی و حفظ عملکرد شناختی برقرار شود. داروها معمولاً به‌ترتیب زیر قطع می‌شوند: آنتی‌کولینرژیک‌ها، آمانتادین، آگونیست‌های دوپامین،

اعمال جراحی نیز مجموعه عوارض خاص خود را دارند. به‌نظر می‌رسد انفوزیون درون‌روده‌ای پیوستهٔ ژل روده‌ای لوودوپا/ کربی‌دوپا (دوئودوپا)، یک گزینهٔ درمانی دیگر باشد که مستلزم انجام عمل جراحی نیست، ولی با ایجاد ندول‌های پوستی بالقوه دردسرساز همراه است. لازم است در آینده، مطالعات تطبیقی بر روی این رویکردها در بیماران پیشرفته‌تر انجام پذیرد. هم‌اکنون، تلاش‌هایی با هدف تولید فرمولاسیون تراپوستی یا خوراکی بلندمدت لوودوپا در جریان است که مشابه خواص فارماکوکینتیک انفوزیون لوودوپا باشد. چنین فرمولاسیونی می‌تواند تمامی اثرات مفید لوودوپا را بدون عوارض حرکتی فراهم آورده و نیاز به تجویز داروهای متعدد و مداخلهٔ جراحی را از بین ببرد.

در **شکل ۷-۴۴۹**، نوعی درخت تصمیم‌گیری ارائه شده است که گزینه‌های درمانی گوناگون و نقاط تصمیم‌گیری برای درمان PD را به‌تصویر می‌کشد.

اختلالات حرکتی هیپرکینتیک

وجه مشخصهٔ اختلالات حرکتی هیپرکینتیک، عبارت است از حرکات غیرارادی که با ضعف همراه نبوده و به‌تنهایی و یا به‌صورت ترکیب با یکدیگر رخ می‌دهند **(جدول ٦-٤٤٩)**. اختلالات حرکتی هیپرکینتیک و بیماری‌هایی که به‌همراه آنها دیده می‌شوند، در این گفتار شرح داده خواهند شد.

لرزش

علایم بالینی

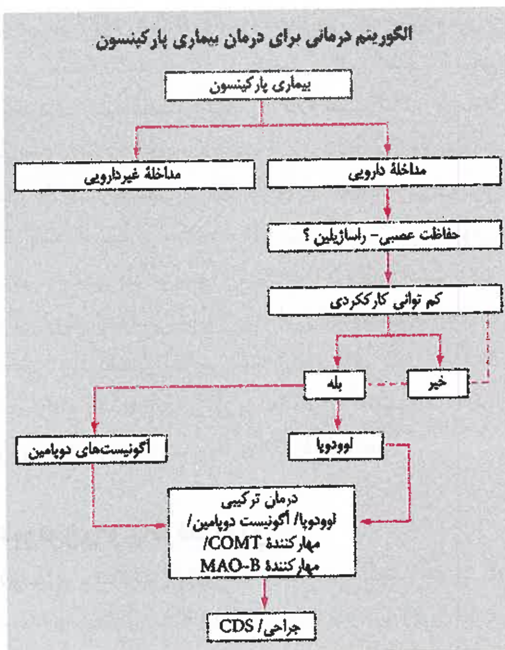
لرزش، شامل انقباضات متناوب عضلات آگونیست و آنتاگونیست به‌شیوه‌ای نوسانی و ریتمیک هستند. لرزش ممکن است در هنگام استراحت (لرزش استراحتی)، در هنگام گرفتن وضعیتی خاص (لرزش وضعیتی)، یا در هنگام بُردن فعالانهٔ دست به‌سمت یک هدف (لرزش کینتیک) بارزتر باشد. لرزش بر اساس نحوهٔ توزیع، بسامد، و اختلال عملکرد نورولوژیک مربوطه نیز ارزیابی می‌شود.

وجه مشخصهٔ PD، عبارت است از لرزش در حال استراحت؛ وجه مشخصهٔ لرزش اولیه (ET) عبارت است از لرزش وضعیتی (تلاش برای حفظ یک وضعیت)؛ و وجه

جدول ۶-۴۴۹ اختلالات حرکتی هیپرکینتیک

لرزش	نوسان ریتمیک بخشی از بدن در اثر انقباضات عضلانی متناوب
دیستونی	انقباضات عضلانی غیر ارادی، دارای الگو، پایدار، یا تکراری که اغلب با حرکات پیچشی و وضعیت غیر طبیعی بدن همراه هستند
اتتوز	حرکات غیر ارادی آهسته، دیستال، و کلافه‌کننده همراه با تمایل به ابتلای بازوها و دست‌ها (که بیانگر شکلی از دستونی همراه با افزایش تحرک است)
کُره	حرکات غیر ارادی سریع، نیمه‌هدفمند، با وقار، رقص- مانند، و فاقد الگو که گروه‌های عضلانی دیستال یا پروگزیمال را درگیر می‌سازند. هنگامی که دامنهٔ این حرکات، زیاد بوده و عمدتاً در بخش‌های پروگزیمال دیده شوند، از واژهٔ *بالیسم* استفاده می‌شود.
میوکلونوس	پرش‌های عضلانی ناگهانی، کوتاه‌مدت (کمتر از ۱۰۰ هزارم ثانیه)، سریع، و آریتمیک
تیک	انقباضات عضلانی کوتاه‌مدت، تکراری، و قالبی (کلیشه‌ای) که اغلب می‌توان آنها را برای مدت زمانی کوتاه سرکوب کرد. این حرکات می‌توانند ساده بوده و یک گروه عضلانی واحد را درگیر سازند و یا پیچیده بوده و گستره‌ای از فعالیت‌های حرکتی را مبتلا سازند.

مشخصهٔ بیماری مخچه‌ای عبارت است از لرزش کینتیک یا مبادرتی (به‌هنگام بُردن دست به‌منظور لمس هدف). افراد طبیعی ممکن است دچار نوعی لرزش فیزیولوژیک باشند که معمولاً به‌صورت نوعی لرزش فعالیتی یا وضعیتی خفیف با بسامد بالا (۱۲-۱۰ هرتز) تظاهر می کند که معمولاً فاقد هرگونه پیامد بالینی بوده و در اغلب موارد فقط با دستگاه شتاب‌سنج تشخیص داده می‌شود. لرزش فیزیولوژیک افزایش یافته (EPT) را می‌توان حتی در ۱۰ درصد از افراد جمعیت مشاهده کرد که اغلب با اضطراب، خستگی، نوعی اختلال متابولیک (مانند هیپرتیروئیدیسم، اختلالات الکترولیتی)، داروها (والپروات، لیتیم)، یا توکسین‌ها (مانند الکل) همراه است. درمان در ابتدای امر بر کنترل هر گونه اختلال زمینه‌ای استوار بوده و در صورت لزوم نیز می‌توان آن را با تجویز نوعی بتا بلاکر بهبود بخشید.



شکل ۷-۴۴۹ گزینه‌های درمانی برای درمان بیماری پارکینسون (PD). نقاط تصمیم‌گیری عبارت‌اند از: (۱) آغاز درمان محافظت‌کنندهٔ عصبی: هنوز اثبات نشده است که هیچ دارویی دارای توانایی محافظت عصبی یا تعدیل بیماری بوده یا در حال حاضر بدین منظور تأیید شده است، ولی با استناد به مطالعات بالینی مقدماتی و آزمایشگاهی، چندین ترکیب وجود دارند که دارای چنین قابلیت بالقوه‌ای هستند (مانند راساژیلین، ۱ میلی‌گرم در روز؛ کوآنزیم Q10، ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز؛ و دو آگونیست دوپامین به‌نام‌های روپینیرول و پرامی‌پکسول). (۲) زمان آغاز درمان علامتی: پزشکان تمایل دارند درمان را در زمان تشخیص یا در همان ابتدای سیر بیماری آغاز کنند زیرا برخی بیماران ممکن است حتی در همان مراحل ابتدایی، دچار درجاتی از کم‌توانی باشند، و این احتمال وجود دارد که درمان زودهنگام بتواند سازوکارهای جبرانی مفید را حفظ کند؛ مع‌هذا، برخی متخصصان توصیه می‌کنند که این درمان پس از ایجاد کم‌توانی عملکردی آغاز شود. (۳) نوع درمانی که باید آغاز شود: بسیاری از متخصصان علاقمند هستند اولاً در بیماران مبتلا به بیماری خفیف، درمان را با نوعی مهارکنندهٔ منوآمین اکسیداز نوع B (MAO-B) آغاز کنند، زیرا این داروها نسبتاً بی‌خطر بوده و دارای اثر بالقوهٔ تعدیل بیماری هستند؛ و ثانیاً در بیماران جوان‌تر مبتلا به کم‌توانی قابل‌ملاحظهٔ عملکردی، درمان را با آگونیست‌های دوپامین آغاز کنند تا خطر بروز عوارض حرکتی را کاهش دهند؛ و ثالثاً در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته‌تر، در سالمندان، یا بیماران دچار اختلال شناخت، درمان را با لوودوپا آغاز نمایند. نتایج مطالعات اخیر، به‌نفع آغاز زودهنگام درمان چند- دارویی با استفاده از دوزهای پایین داروهای متعدد به‌منظور پیشگیری از عوارض جانبی ناشی از دوزهای بالاتر هر یک از این داروها هستند. (۴) درمان عوارض حرکتی: عوارض حرکتی معمولاً با ترکیبی از روش‌های مختلف درمان می‌شوند تا بلکه دیس‌کینزی کاهش یافته و مدت «اثربخشی» افزایش یابد. هنگامی که درمان‌های طبی نتوانند کنترل مطلوب را فراهم آورند، درمان‌های جراحی مانند DBS یا انفوزیون مداوم ژل روده‌ای لوودوپا/ کربی‌دوپا را می‌توان مد نظر قرار داد. (۵) رویکردهای غیردارویی: مداخلاتی مانند نرمش، آموزش، و حمایت را باید در سرتاسر سیر بیماری مد نظر داشت. CDS، تحریک دوپامینرژیک پیوسته؛ COMT، کاتکول-O- متیل‌ترانسفراز.

لرزش اولیه

ET، شایع‌ترین اختلال حرکتی بوده و حدود ۱۰-۵ میلیون نفر را در ایالات متحده مبتلا ساخته است. لرزش اولیه می‌تواند در دوران کودکی تظاهر کند، ولی میزان شیوع آن پس از سن ۷۰ سالگی به‌میزان چشمگیری افزایش می‌یابد. وجه مشخصهٔ ET، لرزشی با بسامد بالا (۱۰-۶ هرتز) است که عمدتاً اندام‌های فوقانی را مبتلا می‌سازد. این لرزش، در اغلب موارد به‌صورت نوعی لرزش وضعیتی یا اقدامی (کینتیک) تظاهر کرده و در موارد شدید، می‌تواند با عملکردهایی مانند خوردن و نوشیدن تداخل کند. این لرزش نوعاً دوطرفه و متقارن بوده، ولی ممکن است از یک سمت آغاز شده و نامتقارن باقی بماند. بیماران دچار ET شدید می‌توانند دارای لرزش مبادرتی همراه با عبور از هدف و کندی حرکت باشند. این لرزش، سر را در قریب به ۳۰ درصد موارد، گفتار را در قریب به ۲۰ درصد موارد، زبان را در قریب به ۲۰ درصد موارد، صورت/ فک را در قریب به ۱۰ درصد موارد، و اندام‌های تحتانی را در قریب به ۱۰ درصد موارد درگیر می‌سازد. این لرزش به‌نحوی متمایزکننده، با مصرف الکل بهبود یافته و با استرس تشدید می‌شود. اختلال جزئی در هماهنگی یا راه‌رفتن با قرار دادن پاشنهٔ یک پا در جلوی پای دیگر ممکن است وجود داشته باشد، و اختلالاتی در شنوایی، شناخت، شخصیت، خُلق، و

بویایی نیز گزارش شده‌اند، ولی معاینهٔ نورولوژیک صرف‌نظر از لرزش، معمولاً طبیعی است. تشخیص افتراقی اصلی، لرزش دیستونیک (ادامهٔ مطلب را ببینید) یا PD است. PD را معمولاً می‌توان بر اساس وجود برادی‌کینزی، ریژیدیته، میکروگرافی، و سایر علایم پارکینسونی از ET افتراق داد. معهذا، پزشک باید آگاه باشد که بیماران مبتلا به PD ممکن است دچار نوعی لرزش وضعیتی بوده و بیماران مبتلا به ET ممکن است دچار نوعی لرزش استراحتی شوند. البته این لرزش‌ها معمولاً با تأخیری چند ثانیه‌ای آغاز می‌شوند (لرزش ظاهر شدنی). پزشک باید مراقب باشد و تأثیر لرزش بر اندازه‌گیری تونوسیته در ET را از ریژیدیتهٔ چرخ‌دنده‌ای مربوط به PD افتراق دهد.

اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی

اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی ET، ناشناخته هستند. حدود ۵۰ درصد موارد، دارای سابقهٔ خانوادگی مثبت همراه با الگوی توارث اتوزومی غالب هستند. در مطالعات ارتباطی ژنتیک، جایگاه‌هایی در کروموزوم‌های 3q13 (ETM-1)، 2p22-25 (ETM-2)، و 6p23 (ETM-3) شناسایی شده‌اند، ولی تاکنون هیچ‌گونه ژن مسبب شناسایی نشده‌اند. پژوهشگران در مطالعهٔ GWAS، وجود ارتباطی با ژن *LINGO1* را به‌ویژه در بیماران دچار ET با شروع در دورهٔ جوانی نشان دادند؛ این ژن در میلینه‌شدن و تمایز اُلیگودندروسیت‌ها نقش دارد. اخیراً، نوعی جهش بی‌معنی در ژن *FUS* (جوش‌خورده در سارکوم) به‌عنوان علت ET در چندین نسل از یک خانوادهٔ کانادایی مطرح شده است؛ این یافته، توجه خاصی را به‌خود جلب کرده است، زیرا جهش‌های مختلف در ژن *FUS* از علل شناخته‌شدهٔ اسکلروز جانبی آمیوتروفیک خانوادگی هستند (فصل ۴۵۲). این احتمال وجود دارد که ژن‌های کشف‌نشدهٔ پرشمار دیگری نیز برای ET وجود داشته باشند. مخچه و هسته‌های زیتونی تحتانی، به‌عنوان محل‌های احتمالی نوعی «ضربان‌ساز لرزش» مطرح شده‌اند، زیرا در برخی بیماران، نشانه‌های مخچه‌ای دیده شده و جریان خون و فعالیت متابولیک در این نواحی افزایش می‌یابد. در برخی مطالعات آسیب‌شناختی، پاتولوژی مخچه همراه با از بین رفتن سلول‌های پورکنژ و اژدرهای آکسونی گزارش شده‌اند، ولی در مورد این یافته‌ها، اختلاف نظر وجود داشته و ماهیت دقیق پاتولوژیک ET هنوز به‌درستی مشخص نشده است.

درمان

بسیاری از موارد، خفیف بوده و به‌غیر از اطمینان‌بخشی، نیازی به هیچ درمان دیگری ندارند. گهگاه، لرزش می‌تواند شدید بوده و با خوردن، نوشتن، و فعالیت‌های زندگی روزمره تداخل کند، که البته احتمال آن با افزایش سن بیمار افزایش یافته و اغلب با کاهش بسامد لرزش نیز همراه است. بتا بلاکرها و پریمیدون، درمان‌های دارویی استاندارد برای ET بوده و در قریب به ۵۰ درصد موارد مفید هستند. پروپرانولول (روزانه ۱۲۰-۲۰ میلی‌گرم، در دوزهای منقسم) معمولاً در دوزهای نسبتاً پایین مؤثر است، ولی در برخی بیماران دوزهای بالاتر ممکن است اثربخش باشند. این دارو در بیماران دچار برادی‌کاردی یا آسم، منع مصرف دارد. لرزش دست معمولاً بیش از سایر لرزش‌ها بهبود یافته، و لرزش سر نیز اغلب به درمان مقاوم است. پریمیدون می‌تواند مفید واقع شود، ولی باید از دوزهای پایین (۱۲/۵ میلی‌گرم) آغاز شده و به‌تدریج افزایش یابد (۲۵۰-۱۲۵ میلی‌گرم، سه بار در روز) تا از ایجاد رخوت پیشگیری شود. پژوهشگران، اثرات مفید ناشی از تجویز گاباپنتین یا توپیرامات را نیز گزارش کرده‌اند. تزریق سم بوتولینوم می‌تواند برای لرزش اندام یا صدا مفید باشد، ولی درمان می‌تواند با ضعف عضلانی ثانویه همراه باشد. آن دسته از درمان‌های جراحی که هستهٔ VIM تالاموس را هدف قرار می‌دهند، می‌توانند در موارد شدید و مقاوم به دارو، بسیار اثربخش باشند.

دیستونی

علایم بالینی

دیستونی، اختلالی است که وجه مشخصهٔ آن عبارت است از انقباضات عضلانی پایدار (به‌مدت بیش از ۱۰۰ هزارم ثانیه) یا غیر ارادی و تکراری، که اغلب با وضعیت‌های بدنی پیچ‌خورده و غیرطبیعی همراه هستند. دیستونی می‌تواند از انقباضات خفیف در یک گروه عضلانی واحد تا درگیری شدید و ناتوان‌کنندهٔ گروه‌های عضلانی متعدد متغیر باشد. میزان فراوانی آن در ایالات متحده، ۳۰۰۰۰۰ مورد برآورد می‌شود، ولی احتمالاً به‌مراتب بیشتر از این رقم است، زیرا بسیاری از موارد بیماری شناسایی نمی‌شوند. دیستونی اغلب به‌دنبال حرکات ارادی (دیستونی اقدامی) آغاز شده و می‌تواند گسترش یافته و آن دسته از گروه‌های عضلانی و نواحی بدن را درگیر سازد که وجودشان برای یک اقدام خاص لازم نیست (بیش‌جریان).

استرس روانی و خستگی سبب تشدید دیستونی و آرمیدگی و حقه‌های حسی مانند لمس بخش مبتلا از بدن (geste antagoniste) سبب کاهش شدت آن می‌شوند. دیستونی را می‌توان بر حسب سن آغاز (در دوران کودکی یا بزرگسالی)، نحوهٔ توزیع (کانونی، چندکانونی، قطعه‌ای، یا منتشر)، یا علت (اولیه یا ثانویه) تقسیم کرد.

دیستونی‌های اولیه

حداقل ۱۶ ژن با دیستونی همراه بوده و به‌صورت *DYT1*- *DYT16* تقسیم‌بندی می‌شوند. دیستونی پیچشی نهان‌زاد (DYT1) یا دیستونی اُپنهایم عمدتاً شکلی از دیستونی است که در دوران کودکی آغاز شده و الگوی توارث اتوزومی غالب دارد و عمدتاً خانواده‌های یهودی اشکنازی را مبتلا می‌سازد. سن آغاز بیماری در اکثریت بیماران، کمتر از ۲۶ سالگی (با میانگین ۱۴ سالگی) است. در بیمارانی که بیماری‌شان در سنین جوانی آغاز می‌شود، دیستونی معمولاً در پا یا بازو آغاز شده و در ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد پیشرفت کرده و اندام‌های دیگر و نیز سر و گردن را رگیر می‌سازد. در موارد شدید، بیماران ممکن است از بدشکلی‌های ناتوان‌کننده در وضعیت بدن رنج ببرند که به تحرک آنان لطماتی وارد می‌کند. شدت ابتلا می‌تواند در بین اعضای خانواده متفاوت بوده، به‌نحوی که برخی بستگان مبتلا، دارای کم‌توانی شدید و برخی دیگر دارای دیستونی خفیفی باشند که حتی تشخیص داده نشود. اکثر مواردی که در دوران کودکی آغاز می‌شوند، ناشی از جهشی در ژن *DYT1* هستند که بر روی کروموزوم 9q34 قرار دارد و سبب حذف GAG تری‌نوکلئوتیدی به‌همراه از بین رفتن یک جفت اسید آمینهٔ گلوتامیک در پروتئینی به‌نام تورسین A می‌شود. جهش‌های *DYT1* در ۹۰ درصد از بیماران یهودی اشکنازی مبتلا به دیستونی DYT1 رخ داده و احتمالاً با نوعی اثر بنیانگذار در ارتباط است که حدود ۳۵۰ سال پیش رخ داده است. میزان نفوذ این ژن متغیر بوده، به‌طوری‌که تنها حدود ۳۰ درصد از حاملان ژن، فنوتیپ بالینی را بروز می‌دهند. هنوز مشخص نیست چرا برخی حاملان ژن، دیستونی را بروز می‌دهند و برخی دیگر، آن را بروز نمی‌دهند. عملکرد تورسین A نامشخص بوده، ولی عضوی از خانوادهٔ +AAA (ATPآز) به‌شمار می‌رود که به پروتئین‌های شوک حرارتی شباهت داشته و می‌تواند در فرآوری و انتقال پروتئین نقش داشته باشد.

دیستونی پاسخ‌دهنده به دوپا (DRD) یا واریان سِگاوا (DYT5) شکلی از دیستونی با آغاز در دوران کودکی است که عمدتاً ارثی بوده و در اثر جهشی در ژن رمزگردان GTP سیکلوهیدرولاز-I (آنزیم محدودکنندهٔ سرعت برای ساخت تتراهیدروبیوپترین) رخ می‌دهد. این جهش، سبب بروز اختلالی در سنتز بیوشیمیایی تیروزین هیدروکسیلاز (آنزیم محدودکنندهٔ سرعت برای ساخت دوپامین) می‌شود. DRD معمولاً در اوایل دوران کودکی (۱ تا ۱۲ سالگی) تظاهر کرده و وجه مشخصهٔ آن، دیستونی پا است که در راه‌رفتن تداخل ایجاد می‌کند. بیماران مبتلا، اغلب نوسانات شبانه‌روزی را تجربه می‌کنند، به‌طوری که راه‌رفتن آنها در طول ساعات روز بدتر شده و با خوابیدن بهتر می‌شود. DRD نوعاً پاسخی بسیار عالی و پایدار را به دوزهای پایین لوودوپا نشان می‌دهد. برخی بیماران ممکن است با علایم پارکینسونی مراجعه کنند، ولی با طبیعی بودن نتیجهٔ تصویربرداری از جسم مخطط با استفاده از دوپامین و نیز عدم وجود دیس‌کینزی‌های ناشی از لوودوپا، می‌توان آنان را از بیماران مبتلا به PD جوانان افتراق داد. DRD ممکن است گهگاه با فلج مغزی اشتباه شود، زیرا به‌نظر می‌رسد بیماران مبتلا، دارای اسپاستیسیته، افزایش رفلکس‌ها، و پاسخ‌های بابنسکی هستند (که احتمالاً بیانگر انقباض دیستونیک هستند و نه ضایعهٔ نورون حرکتی فوقانی). تمامی بیمارانی که مشکوک به ابتلا به دیستونی با آغاز در دوران کودکی هستند، باید تحت یک دوره درمان آزمایشی با لوودوپا قرار گیرند تا بتوان این بیماری قابل درمان را رد کرد.

جهش‌های رخ داده در ژن *THAP1* (DYT6) واقع بر روی کروموزوم 8p21q22، در خانواده‌های آمیش شناسایی شده و علت ۲۵٪ از موارد دیستونی پیچشی اولیهٔ با آغاز در جوانی غیر DYT1 به شمار می‌روند. این بیماران به احتمال بیشتر دچار نوعی دیستونی هستند که از عضلات بازویی و گردن آغاز می‌شوند، و بعداً می‌توانند منتشر شده و با اختلال در تکلم همراه گردند. دیستونی میوکلونیک (DYT11) در اثر جهشی در ژن اپسیلون-سارکوگلیکان واقع برروی کروموزوم 7q21 رخ می‌دهد، و معمولاً به‌صورت ترکیبی از دیستونی و حرکات ناگهانی میوکلونیک تظاهر می‌کند که در اغلب موارد با اختلالات روان‌پزشکی همراه است.

دیستونی‌های کانونی

این دیستونی‌ها، شایع‌ترین شکل دیستونی هستند، و معمولاً در

دهه‌های چهارم تا ششم تظاهر کرده و زنان را بیشتر از مردان مبتلا می‌سازند. انواع اصلی این دیستونی‌ها عبارت‌اند از: (۱) *بلفاروسپاسم*– انقباضات دیستونیک پلک‌ها به‌همراه افزایش تعداد دفعات پلک‌زدن که می‌تواند خواندن، تماشای تلویزیون، و رانندگی را مختل سازد. بلفاروسپاسم می‌تواند گاهی چنان شدید شود که سبب ایجاد نابینایی عملکردی گردد. (۲) *دیستونی دهانی- فک تحتانی* (OMD)– انقباضات عضلات بخش تحتانی صورت، لب‌ها، زبان، و آرواره (باز شدن یا بسته شدن). سندرم میگ، ترکیبی است از OMD و بلفاروسپاسم که عمدتاً زنان با سن بالاتر از ۶۰ سال را مبتلا می‌سازد. (۳) *دیسفونی اسپاسمودیک*– انقباضات دیستونیک تارهای صوتی در حین آواسازی، که سبب اختلال در تکلم می‌شود. در اکثر موارد، عضلات نزدیک‌کننده درگیر بوده و سبب می‌شوند تکلم، کیفیتی زور زدنی یا خفه‌شدگی داشته باشد. درگیری عضلات دور کننده، شیوع کمتری داشته و سبب می‌شوند تکلم، کیفیتی نجوایی یا نفس‌زدنی داشته باشد. (۴) *دیستونی گردنی*– انقباضات دیستونیک عضلات گردن که سبب انحراف سر به یک سمت (*تورتیکولی*)، به‌سمت جلو (*آنتروکولی*)، یا به‌سمت عقب (*رتروکولی*) می‌شوند. انقباضات عضلانی می‌توانند دردناک بوده و با رادیکولوپاتی گردنی ثانویه همراه باشند. (۵) *دیستونی‌های اندام*– می‌توانند در اندام‌های فوقانی یا تحتانی رخ داده و اغلب در اثر فعالیت‌های اختصاصی مانند نوشتن با دست (گرفتگی نویسندگان)، نواختن آلات موسیقی (گرفتگی موسیقی‌دانان)، یا ضربه زدن به توپ گلف (خطاهای غیرقابل انتظار گلف‌بازان) ایجاد می‌شوند. دیستونی‌های کانونی می‌توانند گسترش یافته و سایر نواحی بدن را درگیر سازند (حدود ۳۰ درصد از موارد)، و در اغلب موارد نادیده انگاشته شده و به مشکلات روان‌پزشکی یا ارتوپدی نسبت داده می‌شوند. علت ایجاد آنها ناشناخته بوده، ولی عوامل ژنتیک، خود- ایمنی، و تروما برای آنها مطرح شده است. دیستونی‌های کانونی اغلب با لرزشی با بسامد بالا همراه هستند که به ET شباهت دارد. لرزش دیستونیک را معمولاً می‌توان از ET افتراق داد، زیرا معمولاً به‌همراه انقباض دیستونیک رخ داده و در هنگام برطرف شدن دیستونی، ناپدید می‌شود.

دیستونی‌های ثانویه

این دیستونی‌ها متعاقب اختلالات نورولوژیک یا مصرف داروها ایجاد می‌شوند. دیستونی ناشی از دارو بیشتر با مصرف داروهای نورولپتیک همراه بوده یا پس از درمان مزمن با لوودوپا در بیماران PD دیده می‌شود، و ممکن است حاد یا مزمن باشد (ادامهٔ مطلب را ببینید). دیستونی ثانویه ممکن است پس از ضایعات مجزا در جسم مخطط و گهگاه در پالیدوم، تالاموس، قشر مغز، و ساقهٔ مغزی، و به‌دلیل انفارکتوس، آنوکسی، اختلالات متابولیک، تروما، تومور، عفونت، یا توکسین‌هایی مانند منگنز یا منوکسید کربن نیز دیده شود. در این گونه موارد، دیستونی اغلب توزیعی قطعه‌ای دارد، ولی چنانچه ضایعات، دوطرفه یا گسترده باشند، می‌تواند به‌حالت منتشر درآید. به‌ندرت، دیستونی می‌تواند پس از آسیب به عصب محیطی رخ داده و با علایم سندرم درد ناحیه‌ای پیچیده همراه باشد (فصل ۴۵۴). برخی از موارد دیستونی که با وضعیت‌های بدنی دیستونیک ثابت و بدون تحرک تظاهر می‌کنند، دارای علت روان‌زاد هستند.

سندرم‌های همراه با دیستونی

دیستونی می‌تواند به‌عنوان بخشی از بیماری‌های اضمحلال عصبی دیگر مانند بیماری هانتینگتون، PD، بیماری ویلسون، اضمحلال عقده‌ای قشری- قاعده‌ای، PSP، شکل لوباگ از دیستونی- پارکینسونیسم (DYT3)، و انسفالوپاتی‌های میتوکندریایی رخ دهد. برخلاف دیستونی‌های اولیه، در این بیماری‌ها، دیستونی معمولاً علامت نورولوژیک غالب به‌شمار نمی‌رود.

پاتوفیزیولوژی دیستونی

اساس پاتوفیزیولوژیک دیستونی به‌طور کامل شناخته نشده است. وجه مشخصهٔ این پدیده، عبارت است از حملات ناگهانی هم‌زمان و با انقباض توأم گروه‌های عضلانی آگونیست و آنتاگونیست به‌همراه به‌کارگیری گروه‌های عضلانی که وجودشان برای انجام حرکتی خاص لازم نیست (بیش‌جریان). وجه مشخصهٔ دیستونی عبارت است از ایجاد تغییراتی در اصل فیزیولوژیک پایهٔ اقدام- انتخاب، که سبب به‌کارگیری غیرطبیعی عضلات نادرست برای یک اقدام خاص به‌همراه مهار ناکافی این فعالیت حرکتی نامطلوب. به‌لحاظ فیزیولوژیک، از بین رفتن مهار، در سطوح متعددی از سیستم حرکتی (مانند قشر مغز، ساقهٔ مغزی، نخاع) دیده می‌شود که با افزایش سازماندهی

مجدد و تحریک‌پذیری قشر مغز همراه است. توجه پژوهشگران، به عقده‌های قاعده‌ای به‌عنوان خاستگاه حداقل برخی از انواع دیستونی جلب شده است، زیرا تغییراتی در میزان جریان خون و متابولیسم در این ساختمان‌ها ایجاد می‌گردد. به‌علاوه، ضایعات ایجاد شده در GPi می‌توانند سبب ایجاد دیستونی شده، و DBS یا تخریب گلوبوس پالیدوس به‌روش جراحی می‌تواند دیستونی را تقلیل دهد. سیستم دوپامینی نیز در این میان نقش دارد، زیرا درمان‌های دوپامینرژیک می‌توانند برخی شکل‌های دیستونی را هم ایجاد کرده و هم درمان نمایند. نکتهٔ جالب آنکه در دیستونی اولیه، هیچ پاتولوژی خاصی به‌طور ثابت شناسایی نشده است.

درمان دیستونی

به‌جز در موارد نادری که اصلاح بیماری زمینه‌ای اولیه امکان‌پذیر می‌باشد، درمان دیستونی عمدتاً علامتی است. در بیماران جوان دچار دیستونی، بیماری ویلسون را باید رد کرد. لوودوپا باید در تمامی موارد دیستونی با آغاز در دوران کودکی به‌طور آزمایشی تجویز شود تا DRD رد گردد. تجویز داروهای آنتی‌کولینرژیک با دوز بالا (مانند تری‌هگزی‌فنیدیل، ۱۲۰-۲۰ میلی‌گرم در روز) ممکن است در کودکان مفید واقع شود، ولی بزرگسالان به‌دلیل عوارض جانبی مربوط به اختلال شناخت همراه با توهم، به‌ندرت می‌توانند دوزهای بالا را تحمل کنند. باکلوفن خوراکی (۱۲۰-۲۰ میلی‌گرم) نیز ممکن است مؤثر باشد، ولی اثرات مفید آن اگر هم وجود داشته باشند، معمولاً اندک بوده و عوارض جانبی آن یعنی رخوت‌زایی، ضعف، و اختلال حافظه می‌توانند دردسرساز باشند. تزریق درون‌تکال باکلوفن به احتمال بیشتری مفید واقع خواهد شد (به‌ویژه برای دیستونی اندام تحتانی و تنه)، ولی اثرات مفید آن معمولاً پایدار نبوده، و عوارض حاصله می‌توانند جدی باشند و عفونت، تشنج، و کُما را شامل می‌شوند. تترابنازین (با دوز آغازین ۱۲/۵ میلی‌گرم در روز و دوز میانگین درمان‌کنندهٔ ۷۵-۲۵ میلی‌گرم در روز) گزینهٔ دیگری است، ولی استفاده از آن ممکن است به‌دلیل رخوت‌زایی و ایجاد پارکینسونیسم، محدود شود. نورولپتیک‌ها می‌توانند هم دیستونی را ایجاد کرده و هم آن را بهبود بخشند، ولی معمولاً تجویز آنها توصیه نمی‌شود، زیرا ممکن است سبب ایجاد پارکینسونیسم و سایر اختلالات حرکتی و از جمله دیستونی دیررس گردند. کلونازپام و دیازپام به‌ندرت اثربخش هستند.

توکسین بوتولینوم به درمان ارجح برای بیماران دچار دیستونی کانونی تبدیل شده است، به‌ویژه هنگامی که درگیری به گروه‌های عضلانی کوچک مانند بلفاروسپاسم، تورتیکولی، و دیسفونی اسپاسمودیک محدود باشد. توکسین بوتولینوم با مهار آزادسازی استیل‌کولین در پیوستگاه عصبی- عضلانی عمل کرده و سبب کاهش انقباضات عضلانی دیستونیک می‌شود، ولی ممکن است متعاقباً ضعف بیش از حد ایجاد شود، که خود می‌تواند دردسرساز باشد، به‌ویژه اگر عضلات گردن و جویدن را درگیر سازد. دو سروتیپ از توکسین بوتولینوم در دسترس هستند (A و B). هر دو سروتیپ اثربخش بوده، و مشخص نیست آیا یکی از آنها مزیتی بر دیگری دارد یا خیر. دوزهایی که معمولاً تجویز می‌شوند، با هیچ‌گونه عوارض جانبی سیستمیک همراه نیستند، ولی اثرات مفید آنها گذرا بوده، و تزریق‌های مکرر در فواصل ۲ تا ۵ ماهه ضروری هستند. برخی بیماران پس از تجربه کردن اثر مفید اولیه، دیگر به دارو پاسخ نمی‌دهند. پژوهشگران علت این امر را به تولید آنتی‌بادی نسبت داده‌اند، ولی ابتدا باید انتخاب عضلهٔ نادرست، تکنیک تزریق، و ناکافی بودن دوز را رد کرد.

درمان جراحی، گزینهٔ دیگری برای آن دسته از بیماران دچار دیستونی شدید است که به سایر درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند. در گذشته، از اعمال جراحی محیطی مانند ریزوتومی و میوتومی برای درمان دیستونی گردنی استفاده می‌شد، ولی امروزه به‌ندرت از این روش‌ها استفاده می‌شود. انجام DBS بر روی پالیدوم می‌تواند فواید چشمگیری برای بیماران دچار دیستونی DYT1 اولیه را به‌ارمغان آورد، که خود یک پیشرفت درمانی بسیار مهم قلمداد می‌شود، زیرا تا پیش از این هیچ‌گونه درمانی با اثربخشی پیوسته (به‌ویژه برای این بیماران که دچار کم‌توانی شدید بودند) وجود نداشت. اثرات مفید

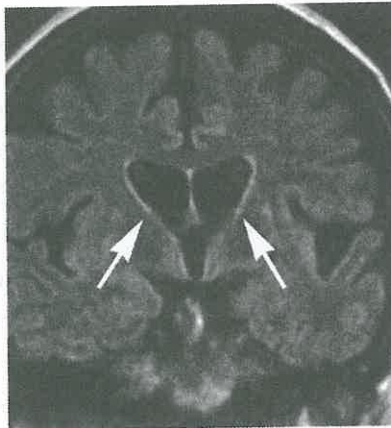
معمولاً در بسامدهای پایین‌تر تحریک حاصل شده و اغلب پس از یک دورهٔ نهفتگی نسبتاً طولانی (چند هفته) در مقایسه با PD مشاهده می‌شوند. در بیماران جوان‌تری که طول مدت بیماری آنان کمتر است، معمولاً نتایج بهتری حاصل می‌شود. نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهند که DBS می‌تواند برای بیماران دچار دیستونی‌های کانونی و ثانویه نیز ارزشمند باشد، هرچند که ثبات کمتری در نتایج حاصله وجود دارد. درمان‌های حمایتی مانند فیزیوتراپی و آموزش، مهم بوده و باید بخشی از رژیم درمانی باشند.

پزشکان باید از طوفان دیستونیک آگاه باشند؛ طوفان دیستونیک نوعی بیماری نادر ولی بالقوه کشنده است که می‌تواند در پاسخ به وضعیت استرس‌دار مانند عمل جراحی در بیماران دچار دیستونی قبلی رخ دهد. در طوفان دیستونیک، انقباضات دیستونیک منتشر و پایدار به‌صورت حاد آغاز شده و می‌توانند تارهای صوتی یا عضلات حنجره را مبتلا ساخته و سبب انسداد راه هوایی شوند. بیماران ممکن است رابدومیولیز همراه با نارسایی کلیوی را تجربه کنند، و در صورت لزوم باید در واحد مراقبت‌های ویژه تحت درمان قرار گرفته و از راه‌های هوایی‌شان محافظت به‌عمل آید. درمان را می‌توان با یک دارو یا ترکیبی از داروهای آنتی کولینرژیک، دیفن‌هیدرامین، باکلوفن، بنزودیازپین‌ها، و ترکیبات دوپامینرژیک آغاز کرد. کنترل اسپاسم‌ها ممکن است دشوار بوده، و ممکن است بیهوشی همراه با فلج کردن عضلات لازم باشد. اکثر موارد طوفان دیستونیک (اگر نگوییم همهٔ آنها)، ناشی از یک علت ثانویه هستند.

کُره‌ها

بیماری هانتینگتون (HD)

بیماری هانتینگتون (HD) نوعی اختلال پیشرونده، مهلک، و اتوزومی غالب با قدرت نفوذ بالا است که وجوه مشخصهٔ آن عبارت‌اند از اختلال عملکرد حرکتی، رفتاری، حرکتی چشم، و شناختی. نام این بیماری از جورج هانتینگتون اقتباس شده است، یعنی همان پزشک خانواده‌ای که در قرن نوزدهم، مواردی از این بیماری را در لانگ آیلند ایالت نیویورک توصیف کرد. سن شروع بیماری معمولاً بین ۲۵ تا ۴۵ سالگی (با گسترهٔ ۳ تا ۷۰ سالگی) بوده، و میزان شیوع آن ۸-۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و میانگین سن مرگ در آن ۶۰ سالگی است. این بیماری در اروپا، آمریکای شمالی و جنوبی، و استرالیا شایع است، ولی در سیاه‌پوستان آفریقا و آسیایی‌ها نادر است. وجه مشخصهٔ HD عبارت است از حرکات کُره‌ای- شکل سریع، فاقد الگو، نیمه‌هدفمند، و غیر ارادی، و به‌همین دلیل، قبلاً کُرهٔ هانتینگتون نامیده می‌شود. این کُره در مراحل اولیه، معمولاً کانونی یا قطعه‌ای بوده، ولی با گذشت زمان پیشرفت می کند تا نواحی متعددی از بدن را درگیر سازد. دیس‌آرتری، اختلال در راه‌رفتن، اختلالات حرکتی چشم، اختلال رفتاری، و اختلال شناخت همراه با دمانس نیز از علایم شایع هستند. با پیشرفت بیماری، کُره معمولاً کاهش یافته و دیستونی، ریژیدیته، برادی‌کینزی، و میوکلونوس ظاهر می‌شود. اُفت عملکردها اغلب پس از کاهش وزن پیشرونده به‌رغم مصرف کالری کافی رخ می‌دهد. در بیماران جوان‌تر (حدود ۱۰ درصد موارد)، HD می‌تواند به‌صورت نوعی سندرم پارکینسونی یا آکینتیک- ریژید (حالت وِستفال) رخ دهد. بیماران مبتلا به HD سرانجام دچار اختلالات رفتاری و شناختی می‌شوند، و اکثریت آنان پیشرفت کرده و به دمانس مبتلا می‌گردند. افسردگی همراه با تمایل به خودکشی، رفتار پرخاشگرانه، و روان‌پریشی می‌توانند از علایم بارز باشند. بیماران مبتلا به HD ممکن است دچار دیابت قندی غیر وابسته به انسوین و اختلالات نوروانـدوکرین (مانند اختلال عملکرد هیپوتالاموس) نیز بشوند. در مواردی از کُره که با سابقهٔ خانوادگی مثبت همراه است، قویاً می‌توان تشخیص بالینی HD را مطرح کرد، ولی تأیید نهایی تشخیص، با انجام تست‌های ژنتیک صورت می‌گیرد. این بیماری عمدتاً جسم مخطط را درگیر می‌سازد. آتروفی پیشروندهٔ سرِ هسته‌های دُم‌دار، که لبه‌های جانبی بطن‌های جانبی را تشکیل می‌دهند، در MRI قابل مشاهده است (شکل ۸-۴۴۹)، ولی پوتامن نیز می‌تواند به‌همان اندازه و یا حتی شدیدتر، درگیر باشد. در مراحل میانی و انتهایی بیماری، آتروفی منتشرتر قشر مغز دیده می‌شود. در مطالعات تکمیلی، کاهش فعالیت متابولیک در پوتامن و هستهٔ دُم‌دار دیده می‌شوند. از تست‌های ژنتیک می‌توان برای تأیید تشخیص و شناسایی افراد پُرخطر در خانواده استفاده کرد، ولی این تست‌ها باید با احتیاط و ضمن مشورت با متخصصان متبحر





شکل ۸-۴۴۹ بیماری هانتینگتون. *A.* تصویر MRI به‌روش بازیابی معکوس با جریان مایع (FLAIR)، بزرگ شدن بطن‌های جانبی را نشان می‌دهد که بیانگر آتروفی تیپیک است (*پیکان‌ها*). *B.* تصویر FLAIR محوری، سیگنال بالای غیرطبیعی را در هستهٔ دُم‌دار و پوتامن نشان می‌دهد (*پیکان‌ها*).

انجام گیرند، زیرا نتایج مثبت می‌توانند سبب تشدید افسردگی و ایجاد واکنش‌های خودکشی شوند. نوروپاتولوژی HD شامل از بین رفتن بارز نورون‌ها و گلیوز در هستهٔ دُم‌دار و پوتامن است؛ تغییرات مشابهی نیز به‌صورت گسترده در قشر مغز مشاهده می‌شوند. انکلوزیون‌های درون- نورونی شامل تجمعات یوبی‌کوئیتین و نوعی پروتئین جهش‌یافته به‌نام هانتینگتین نیز در هسته‌های نورون‌های مبتلا یافت می‌شوند.

پیش از ابداع درمان‌های محافظت‌کنندهٔ عصبی، تلاش‌های گسترده‌ای جهت ارائهٔ تعریفی برای مرحلهٔ پیش از ظهور علایم HD صورت گرفته است. اختلال خفیف حرکتی، تغییرات شناختی، و تغییراتی در نتایج بررسی‌های تصویربرداری را می‌تواند در افراد در معرض خطری مشاهده کرد که بعداً دچار شکل بارز این بیماری می‌شوند. تعیین سرعت پیشرفت این علایم، نقش بسیار مهمی در مطالعاتی دارد که در آینده و بر روی درمان‌های رایج تعدیل‌کنندهٔ بیماری انجام خواهند شد.

اتیولوژی

HD در اثر افزایش تعداد تکرارهای پلی‌گلوتامین (CAG) (بیش از ۴۰ تکرار) در توالی رمزدهی ژن هانتینگتین واقع بر روی بازوی کوتاه کروموزوم شمارهٔ ۴ ایجاد می‌شود. هرچه تعداد تکرارها بیشتر باشد، بیماری نیز زودتر تظاهر خواهد کرد. شکل‌های بینابینی از این بیماری با ۳۹-۳۶ تکرار در برخی بیماران گزارش شده‌اند، که معمولاً با شدت کمتری از درگیری بالینی همراه هستند. تسریع این فرآیند ممکن است رخ دهد (به‌ویژه در مردان)، و نسل‌های بعدی دارای تعداد تکرار بالاتری بوده و بیماری در آنان در سنین پایین‌تری آغاز می‌شود، که این پدیده، پیش‌بینی نامیده می‌شود. ژن مربوطه، نوعی پروتئین سیتوپلاسمی کاملاً محافظت‌شده به‌نام هانتینگتین را رمزگردانی می‌کند که به‌طور گسترده‌ای در نورون‌های سرتاسر دستگاه عصبی مرکزی (CNS) توزیع شده، ولی عملکرد آن ناشناخته است. با استفاده از ترکیبات توکسیک برای تحریک مانند کائینیک اسید و ۳- نیتروپروپریونیک اسید (که سبب ورود کلسیم به‌داخل سلول و سیتوتوکسیسیته می‌شوند)، می‌توان الگوهایی از HD همراه با پاتولوژی در جسم مخطط را ایجاد کرد. اختلال عملکرد میتوکندری در جسم مخطط و عضلات اسکلتی افراد مبتلا به مراحل علامتی و پیش‌علامتی مشاهده شده است. قطعاتی از پروتئین هانتینگتین جهش‌یافته می‌توانند خاصیت توکسیک داشته باشند، که این اثر احتمالاً از طریق انتقال به‌داخل هسته و تداخل با تنظیم رونویسی پروتئین‌ها رخ می‌دهد. انکلوزیون‌های نورونی مشاهده شده در نواحی مبتلا در HD، می‌تواند بیانگر نوعی سازوکار محافظتی باشد که با هدف تفکیک و ایجاد تسهیلاتی در پاکسازی این پروتئین‌های توکسیک صورت می گیرد.

درمان بیماری هانتینگتون

اگرچه ژن HD بیش از دو دهه قبل شناسایی شده بود، ولی هنوز هم هیچ‌گونه درمان تعدیل‌کنندهٔ بیماری برای این اختلال وجود ندارد. درمان کنونی شامل نوعی رویکرد چند- رشته‌ای است، به‌نحوی که شامل مشاورهٔ ژنتیک، اجتماعی، عصبی- روان‌پزشکی، و طبی برای بیماران و خانواده‌های آنان است. ترکیبات مهارکنندهٔ دوپامین می‌توانند حرکات کُرئاتیک را کنترل کنند. تترابنازین (نوعی ترکیب تهی‌کنندهٔ دوپامین پیش‌سیناپسی) برای درمان کُره در ایالات متحده به‌تأیید رسیده است، ولی می‌تواند سبب ایجاد پارکینسونیسم ثانویه شود. نورولپتیک‌ها معمولاً توصیه نمی‌شوند، زیرا اولاً این داروها می‌توانند سبب ایجاد اختلالات حرکتی دیگری با دردسرهای بیشتری شده و ثانیاً کُرهٔ HD معمولاً خود- محدود شونده بوده و معمولاً ناتوان‌کننده نیست. افسردگی و اضطراب می‌توانند مشکلات جدی‌تری بوده، و بیماران باید با داروهای ضد افسردگی و ضد اضطراب مناسب درمان شده و از نظر شیدایی و افکار خودکشی پایش شوند. روان‌پریشی را می‌توان با داروهای ضد روان‌پریشی آتیپیک مانند کلوزاپین (۶۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز)، کوئتیاپین (۶۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز)، و ریسپریدون (۸-۲ میلی‌گرم در روز) درمان کرد. هیچ‌گونه درمان کافی برای اختلال حرکتی یا شناختی وجود ندارد. نوعی درمان محافظت‌کنندهٔ عصبی که پیشرفت بیماری را متوقف ساخته یا سرعت آن را کاهش دهد، نیاز طبی عمده‌ای است که در HD برآورده نشده است. تحقیق بر روی داروهایی که سبب بهبود عملکرد میتوکندری شده و پاکسازی میتوکندری‌های معیوب را افزایش می‌دهند، به‌عنوان درمان‌های احتمالی تعدیل‌کنندهٔ بیماری در دست انجام است. ترکیبات ضد گلوتامات، تثبیت‌کننده‌های دوپامین، مهارکننده‌های کاسپاز، عوامل نوروتروفیک، و پیوند سلول‌های جسم مخطط جنین، حوزه‌های پژوهش فعال بوده، ولی هنوز ثابت نشده است که هیچ‌یک از آنها دارای اثر مفیدی در HD باشند. احتمال مهار رونویسی ژن هانتینگتین جهش‌یافته با استفاده از RNAهای کوچک تداخل‌کننده (siRNAها) یک حوزهٔ مهیج است که هم‌اکنون تحت بررسی قرار دارد.

اختلالات شبیه بیماری هانتینگتون

پژوهشگران، گروهی از بیماری‌های ارثی نادر که می‌توانند HD را تقلید کنند و اختلالات شبیه به HD (HDL) نامیده می‌شوند را نیز شناسایی کرده‌اند. HDL-1، HDL-2، و HDL-4، بیماری‌های اتوزومی غالب هستند که معمولاً در دوران بزرگسالی تظاهر می‌کنند. HDL-1، در اثر بسط یک تکرار هشت- پپتیدی در *PRNP* (ژن رمزگردان پروتئین پریونی) ایجاد می‌شود **(فصل ۴۵۳e)**. بنابراین، HDL-1 به‌درستی نوعی بیماری پریونی قلمداد می‌شود. بیماران مبتلا، آغاز تغییرات شخصیتی را در دهۀ سوم یا چهارم عمر بروز می‌دهند و متعاقباً کُره، ریژیدیته، میوکلونوس، آتاکسی، و صرع در آنان دیده می‌شود. HDL-2، در دهۀ سوم یا چهارم عمر و با انواع گوناگونی از اختلالات حرکتی و از جمله کُره، دیستونی، یا پارکینسونیسم و دمانس تظاهر می‌کند. اکثر بیماران مبتلا، از نژاد آفریقایی هستند. آکانتوسیتوز را گاهی می‌توان در این بیماران مشاهده کرد، و این بیماری را باید از نوروآکانتوسیتوز افتراق داد. HDL-2، در اثر بسط غیرطبیعی تکرار تری‌نوکلئوتید CTG/CAG در ژن *ژانکتوفیلین-۳* (*JPH3*) رخ می‌دهد. آسیب‌شناسی HDL-2 شامل انکلوزیون‌های درون‌هسته‌ای (با واکنش‌پذیری ایمنی نسبت به یوبی‌کوئیتین) و تکرارهای پلی‌گلوتامین بسط‌یافته است. HDL-4، که شایع‌ترین بیماری در این گروه است، در اثر بسط تکرارهای تری‌نوکلئوتید در *TBP* ایجاد می‌شود، یعنی همان ژنی که پروتئین متصل‌شونده به جعبهٔ TATA که در تنظیم رونویسی نقش دارد را رمزگردانی می‌کند؛ این بیماری، مشابه آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای (SCA) ۱۷ است **(فصل ۴۵۱e)**، و اکثر بیماران در ابتدا با آتاکسی (و نه کُره) مراجعه می‌کنند. جهش‌های رخ داده در ژن *C9Orf* که با اسکلروز جانبی آمیوتروفیک همراه هستند نیز در برخی افراد دارای نوعی فنوتیپ HDL گزارش شده‌اند.

کُره‌های دیگر

کُره را می‌توان در چند اختلال دیگر نیز مشاهده کرد. کُرهٔ

سیدنهام (که در ابتدا رقص سنت ویتوس نامیده می‌شد)، در زنان شایع‌تر بوده و معمولاً در دوران کودکی (۱۵-۵ سال) دیده می‌شود؛ و اغلب در ارتباط با مواجهۀ قبلی با عفونت استرپتوکوکی گروه A رخ داده و تصور می‌شود ماهیتی خود- ایمنی داشته باشد. وجه مشخصۀ آن، عبارت است از شروع حاد حرکات کُره‌ای- شکل و اختلالات رفتاری. با کاهش میزان بروز تب روماتیسمی، میزان بروز کُرۀ سیدنهام نیز کاهش یافته است، ولی هنوز هم در کشورهای درحال توسعه دیده می‌شود. این کُره معمولاً به ترکیبات مهارکنندۀ دوپامین، والپروئیک اسید، و کاربامازپین پاسخ می‌دهد، ولی خودمحدود شونده بوده و درمان معمولاً محدود به افرادی است که به کُرۀ شدید مبتلا هستند. کُره می‌تواند در دوران بعدی زندگی عود کند، به‌ویژه در اثر بارداری (کُرۀ گراویداروم) یا درمان با هورمون‌های جنسی. در چندین گزارش، مواردی از کُره ثبت شده است که با انسفالیت دارای آنتی‌بادی برعلیه گیرندۀ NMDA همراه بوده‌اند که خود متعاقب انسفالیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس ایجاد شده بود.

کُره آکانتوسیتوز (نوروآکانتوسیتوز) نوعی اختلال اتوزومی مغلوب پیشرونده و معمولاً مهلک است که وجه مشخصۀ آن، کُره به‌همراه اختلالات گلبول قرمز در لام خون محیطی (آکانتوسیت‌ها) است. این کُره می‌تواند شدید بوده و با رفتارهای خودآسیبی، دیستونی، تیک، تشنج، و نوعی پلی‌نوروپاتی همراه باشد. جهش‌های رخ داده در ژن *VPS13A* که کُرئین را رمزگردانی می‌کند، گزارش شده‌اند. شکلی از این اختلال که وابسته به کروموزوم X بوده و به‌لحاظ فنوتیپی مشابه شکل اتوزومی مغلوب آن است، در افراد مسن‌تری گزارش شده است که نسبت به آنتی‌ژن‌های گروه خونی Kell واکنش نشان می‌دهند (سندرم مک‌لئود). نوعی کُرۀ ارثی خوش‌خیم دوران کودکی (BHC1) که در اثر جهش‌هایی در ژن رمزگردان عامل شمارۀ ۱ رونویسی تیروئید و نیز نوعی کُرۀ سالمندی خوش‌خیم با آغاز دیررس (BHC2) نیز گزارش شده‌اند. نکتۀ مهم آن است که باید اطمینان حاصل کرد بیماران مبتلا به این نوع کُره‌ها، به HD مبتلا نیستند.

کُره می‌تواند در ارتباط با بیماری‌های عروقی، هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی، و انواع گوناگونی از عفونت‌ها و اختلالات اضمحلالی نیز رخ دهد. لوپوس اریتماتوی سیستمیک شایع‌ترین اختلال سیستمیکی است که سبب ایجاد کُره می‌شود و این کُره می‌تواند چند روز تا چند سال ادامه یابد. کُره را می‌توان در هیپرتیروئیدیسم، اختلالات خود- ایمنی از جمله سندرم شوگرن، بیماری‌های عفونی و از جمله بیماری HIV، تغییرات متابولیک، و پلی‌سیتمی روبرای حقیقی؛ متعاقب عمل جراحی قلب باز در کودکان؛ و در ارتباط با داروهایی پرشمار (به‌ویژه داروهای ضد تشنج، کوکائین، محرک‌های CNS، استروژن‌ها، و لیتیم) نیز مشاهده کرد. کُره به‌طور شایع به‌همراه درمان مزمن با لوودوپا دیده می‌شود (که پیش از این در مبحث PD شرح داده شد). کُره را می‌توان در سندرم‌های پارانئوپلاستیک مرتبط با آنتی‌بادی‌های ضد CRMP-5 یا آنتی‌بادی‌های ضد Hu نیز مشاهده کرد (فصل ۱۲۲).

همی‌بالیسموس

همی‌بالیسموس، شکلی تهاجمی از کُره است که شامل حرکات وحشیانه، پرتابی، و با دامنۀ بلند در یک سمت از بدن می‌باشد. عضلات بخش پروگزیمال اندام‌ها عمدتاً درگیر می‌شوند. این حرکات ممکن است فقط یک اندام را درگیر ساخته (منوبالیسم) یا در مواردی استثنایی، هر دو اندام فوقانی یا تحتانی را درگیر سازند (پارابالیسم). این حرکات ممکن است چنان شدید باشند که سبب طاقت‌فرسایی، دهیدراسیون، آسیب موضعی، و در موارد شدید، مرگ شوند. خوشبختانه، داروهای مهارکنندۀ دوپامین می‌توانند بسیار مفید واقع شده، و نکتۀ مهم آن است که همی‌بالیسموس معمولاً خود- محدود شونده بوده و در اغلب موارد خودبه‌خود پس از چند هفته یا چند ماه برطرف می‌شود. شایع‌ترین علت آن، ضایعه‌ای ناقص (انفارکتوس یا خونریزی) در STN است، ولی مواردی را نیز می‌توان در اثر ضایعات پوتامن، تالاموس، و قشر آهیانه‌ای مشاهده کرد. در موارد بسیار شدید، پالیدوتومی می‌تواند بسیار اثربخش باشد. نکتۀ جالب آنکه، ضایعات ایجاد شده به‌روش جراحی و انجام DBS بر روی STN در بیماران مبتلا به PD، معمولاً با همی‌بالیسموس همراه نیستند.

تیک‌ها

تیک، عبارت است از نوعی انقباض حرکتی کوتاه‌مدت، سریع، راجعه، و به‌ظاهر بی‌هدف و قالبی (کلیشه‌ای). تیک‌های حرکتی می‌توانند ساده باشند، به‌نحوی که حرکت، فقط گروه عضلانی واحدی را درگیر سازد (مانند پلک زدن، پرش بینی، حرکت

ناگهانی گردن)، یا آنکه پیچیده باشند، و با درگیری هماهنگ گروه‌های متعدد عضلانی همراه باشند (مانند پرش، بو کشیدن، کوبیدن سر، و پژواک رفتار [تقلید حرکات]). تیک‌های آوایی (یا کلامی) نیز می‌توانند ساده (مانند ناله کردن) یا پیچیده (مانند پژواک کلام [تکرار کلمات افراد دیگر]، پالی‌لالی [تکرار کلمات خویشتن]، و هرزه‌گویی [بیان کلمات زشت]) باشند. بیماران ممکن است تیک‌های حسی را نیز تجربه کنند، که شامل حس‌های موضعی ناخوشایند در صورت، سر، یا گردن هستند. این تیک‌ها می‌توانند خفیف و دارای عواقب بالینی جزئی بوده، و یا آنکه شدید و برای بیمار ناتوان‌کننده باشند.

سندرم توره (TS)

سندرم توره (TS) نوعی اختلال عصبی- رفتاری است که نام آن از یک نورولوژیست فرانسوی به‌نام جورج ژیل دلا توره اقتباس گردیده است. این سندرم عمدتاً جنس مذکر را مبتلا ساخته، و میزان شیوع آن ۱/۶-۰/۰۳ درصد برآورد می‌شود، ولی این احتمال وجود دارد که بسیاری از بیماران مبتلاء به موارد خفیف، به پزشک مراجعه نکنند. وجه مشخصهٔ TS عبارت است از تیک‌های حرکتی متعدد که اغلب با تولید صدا نیز همراه هستند (تیک‌های آوایی). بیماران مبتلا، مشخصاً می‌توانند تیک‌ها را به‌طور ارادی و برای مدت‌هایی کوتاه، سرکوب کنند، ولی پس از مدتی میل شدید و غیرقابل مقاومتی را برای ابراز آنها تجربه می‌کنند. شدت تیک‌ها متغیر بوده و ممکن است چند روز تا چند هفته مشاهده نشوند و سپس گاه و بی‌گاه و با الگویی متفاوت عود کنند. تیک‌ها معمولاً در حد فاصل سنین ۲ تا ۱۵ سالگی (با میانگین ۷ سالگی) بروز کرده و اغلب در دوران بزرگسالی تقلیل یافته یا حتی ناپدید می‌شوند. اختلالات رفتاری همراه عبارت‌اند از اضطراب، افسردگی، اختلال کم‌توجهی- بیش‌فعالی، و اختلال وسواسی- جبری. بیماران ممکن است اختلالات شخصیت، رفتارهای خودتخریبی، مشکلاتی در تحصیل، و مختل شدن روابط بین‌فردی را تجربه کنند. تیک‌ها ممکن است در دوران بزرگسالی بروز کرده و به‌همراه انواع گوناگونی از اختلالات دیگر مانند PD، HD، تروما، دیستونی، داروها (مانند لوودوپا و نورولپتیک‌ها)، یا توکسین‌ها نیز دیده شوند.

اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی پژوهشگران معتقدند TS نوعی اختلال ژنتیک است، ولی هنوز هیچ‌گونه جهش ژنی اختصاصی برای آن شناسایی نشده است. شواهد فعلی، از وجود نوعی الگوی توارث پیچیده حکایت دارند، که با یک یا چند ژن اصلی، جایگاه‌های متعدد، قدرت نفوذ پایین، و اثرات محیطی همراه است. خطر ابتلای فرزند دوم به TS در خانواده‌ای که فرزند اول آن دچار TS است، حدود ۲۵ درصد می‌باشد. پاتوفیزیولوژی TS شناخته شده نبوده، ولی تغییراتی در انتقال پیام عصبی با واسطهٔ دوپامین، ترکیبات افیونی، و سیستم‌های پیامبر ثانویه ممکن است در ایجاد آن دخیل باشند. برخی از موارد TS ممکن است متعاقب نوعی پاسخ خود- ایمنی نسبت به عفونت استرپتوکوکی بتا- همولیتیک ایجاد شوند (اختلال عصبی- روان‌پزشکی خودایمنی دوران کودکی همراه با عفونت استرپتوکوکی [PANDAS])؛ هرچند پژوهشگران بر سر این موضوع با یکدیگر اختلاف نظر دارند.

درمان سندرم توره

بیماران مبتلا به بیماری خفیف، در اغلب موارد تنها به آموزش و مشاوره (برای خودشان و اعضای خانواده‌شان) نیاز دارند. درمان دارویی هنگامی توصیه می‌شود که تیک‌ها، ناتوان‌کننده بوده و با کیفیت زندگی تداخل کنند. درمان، بسته به شرایط هر فرد متفاوت بوده و هیچ‌گونه رژیم درمانی واحدی وجود ندارد که به‌درستی و در کارآزمایی‌های دوسوکور ارزیابی شده باشد. برخی پزشکان، از کلونیدین که نوعی آگونیست گیرنده‌های آلفا است، استفاده کرده و درمان را با دوزهای پایین آغاز می‌کنند و به‌تدریج دوز و دفعات تجویز آن را افزایش می‌دهند تا کنترل رضایت‌بخش حاصل آید. گوانفاسین (۲-۰/۵ میلی‌گرم در روز) نیز نوعی آگونیست آلفا است که برخی پزشکان تجویز آن را ترجیح می‌دهند، زیرا فقط باید روزی یک بار مصرف شود. برخی دیگر از پزشکان، ترجیح می‌دهند از نورولپتیک‌ها استفاده کنند. در این صورت، معمولاً در ابتدای امر از نورولپتیک‌های آتیپیک (ریسپریدون، اولانزاپین، زیپراسیدون) استفاده می‌شود، زیرا با خطر کمتری از نظر ایجاد دیس‌کینزی دیررس همراه هستند. اگر این داروها اثربخش نباشند، می‌توان دوزهای پایینی

از نورولپتیک‌های کلاسیک مانند هالوپریدول، فلوفنازین، پیموزاید، یا تیاپراید را امتحان کرد، زیرا خطر ایجاد دیس‌کینزی دیررس در افراد جوان، نسبتاً اندک است. تزریق توکسین بوتولینوم می‌تواند در کنترل تیک‌های موضعی که گروه‌های عضلانی کوچک را درگیر می‌سازند، مفید واقع شود. علایم رفتاری، و به‌ویژه اضطراب و وسواس عملی می‌توانند از ویژگی‌های ناتوان‌کنندهٔ TS بوده و باید درمان شوند. پژوهشگران هم‌اکنون در حال بررسی ارزش بالقوهٔ DBS با هدف قرار دادن بخش قدامی کپسول داخلی، GPi، یا تالاموس هستند.

میوکلونوس

میوکلونوس نوعی حرکت ناگهانی کوتاه‌مدت، سریع (کمتر از ۱۰۰ هزارم ثانیه)، و شوک- مانند است که تخلیهٔ عضلانی واحد یا مکرر را دربرمی‌گیرد. حرکات ناگهانی میوکلونیک می‌توانند کانونی، چندکانونی، قطعه‌ای، یا منتشر بوده و می‌توانند به‌صورت خودبه‌خود و به‌همراه حرکات ارادی (میوکلونوس اقدامی) و یا در پاسخ به نوعی محرک خارجی (میوکلونوس رفلکسی یا یکه‌خوردنی) رخ دهند. میوکلونوس منفی شامل از بین رفتن کوتاه‌مدت فعالیت عضلانی است (مانند بال‌بال‌زدن [آستریکسی] در نارسایی کبدی). حرکات ناگهانی میوکلونیک می‌توانند شدید بوده و با حرکت طبیعی تداخل کرده و یا خوش‌خیم و فاقد هر گونه عواقب بالینی باشند، چنانکه به‌طور شایع در افراد طبیعی در هنگام برخاستن از خواب یا به‌خواب رفتن (حرکات ناگهانی هیپنوگوژیک) مشاهده می‌شوند.

تفاوت حرکات ناگهانی میوکلونیک با تیک‌ها در آن است که معمولاً تکراری نبوده، می‌توانند با حرکت ارادی طبیعی تداخل کنند، و قابل سرکوب نیستند. حرکات ناگهانی میوکلونیک می‌توانند در ارتباط با تخلیه‌های نورونی غیرطبیعی در نواحی قشری، زیرقشری، ساقهٔ مغزی، یا نخاعی ایجاد شده و با ضایعاتی در هر یک از این نواحی همراه باشند، به‌ویژه به همراه هیپوکسمی (بالاخص متعاقب ایست قلبی)، انسفالوپاتی، و اضمحلال عصبی. میوکلونوس برگشت‌پذیر را می‌توان به‌همراه اختلالات متابولیک (نارسایی کلیوی، عدم تعادل الکترولیتی، هیپوکلسیمی)، توکسین‌ها، و بسیاری از داروها مشاهده کرد.

میوکلونوس اولیه، نوعی بیماری خانوادگی نسبتاً خوش‌خیم است که وجه مشخصهٔ آن عبارت است از حرکات چندکانونی و بسیار کوتاه‌مدت و شبیه به رعد و برق که اغلب به مصرف الکل حساس هستند. ایجاد جهش در ژن اپسیلون- سارکوگلیکان، با حالتی از میوکلونوس مرتبط دانسته شده است که به همراه دیستونی دیده می‌شود (دیستونی میوکلونیک).

درمان میوکلونوس

درمان میوکلونوس عمدتاً عبارت است از درمان بیماری زمینه‌ای یا برطرف کردن عامل یا ترکیب مسبب. درمان دارویی شامل تجویز یک ترکیب گاباائرژیک یا ترکیبی از آنها مانند والپروئیک اسید (۳۰۰۰-۸۰۰ میلی‌گرم در روز)، پیراستام (۲۰-۸ میلی‌گرم در روز)، کلونازپام (۱۵-۲ میلی‌گرم در روز)، لِوِتیراستام (۳۰۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز)، یا پریمیدون (۱۰۰۰-۵۰۰ میلی‌گرم در روز) است، که ممکن است با بهبود بالینی چشمگیری در موارد مزمن (مانند میوکلونوس پس از آنوکسی، صرع میوکلونیک پیشرونده) همراه باشد. نوعی پیش‌ساز سروتونین به‌نام ۵- هیدروکسی‌تریپتوفان (به‌علاوهٔ کربی‌دوپا) می‌تواند در برخی از موارد میوکلونوس پس از آنوکسی مفید واقع شود.

اختلالات حرکتی ناشی از دارو

این گروه مهم از اختلالات حرکتی، عمدتاً با مصرف داروهایی همراه است که سبب مسدود شدن گیرنده‌های دوپامینی (نورولپتیک‌ها) یا مهار انتقال عصبی دوپامینرژیک مرکزی می‌شوند. این داروها کاربُرد گسترده‌ای در روان‌پزشکی دارند، ولی دانستن این نکته مهم است که داروهای مورد استفاده برای درمان تهوع یا استفراغ (مانند پروکلرپرازین [کومپازین]) یا اختلالات معدی- مروی (مانند متوکلوپرامید) نیز ترکیبات نورولپتیک هستند. اختلالات حرکتی هیپرکینتیک ثانویه به داروهای نورولپتیک را می‌توان به اختلالاتی که به‌صورت حاد، تحت‌حاد، یا پس از مواجههٔ طولانی‌مدت (سندرم‌های دیررس) تظاهر می‌کنند، تقسیم کرد. داروهای مهارکنندهٔ دوپامین می‌توانند با نوعی سندرم پارکینسونی برگشت‌پذیر نیز همراه

باشند که برای درمان آن، در اغلب موارد داروهای آنتی‌کولینرژیک نیز تجویز می‌شوند، ولی این نگرانی وجود دارد که این اقدام ممکن است سبب افزایش خطر ایجاد نوعی سندرم دیررس شود.

حاد

دیستونی، شایع‌ترین واکنش دارویی هیپرکینتیک حاد است، و معمولاً در کودکان به‌صورت منتشر و در بزرگسالان به‌صورت کانونی (بلفاروسپاسم، تورتیکولی، یا دیستونی دهانی- فک تحتانی) دیده می‌شود. این واکنش می‌تواند ظرف مدت چند دقیقه پس از مواجهه با دارو رخ داده و در اکثر موارد نیز می‌توان آن را به‌نحوی موفقیت‌آمیز با تزریق آنتی‌کولینرژیک‌ها (بنزتروپین یا دیفن‌هیدرامین)، بنزودیازپین‌ها (لورازپام، کلونازپام، یا دیازپام)، یا آگونیست‌های دوپامین درمان کرد. آغاز ناگهانی اسپاسم‌های شدید ممکن است گهگاه با تشنج اشتباه گرفته شود؛ مع‌هذا، هیچ‌گونه از بین رفتن سطح هشیاری، خودکاری (اُتوماتیسم)، یا علایم پس از تشنج که وجه مشخصهٔ صرع هستند دیده نمی‌شود. آغاز حاد کُره، رفتار قالبی (کلیشه‌ای)، و تیک نیز ممکن است مشاهده شود، به‌ویژه پس از مواجهه با محرک‌های CNS مانند متیل‌فنیدیت، کوکائین، یا آمفتامین‌ها.

تحت‌حاد

شایع‌ترین واکنش در این دسته، آکاتیزیا است، که شامل بی‌قراری حرکتی همراه با نیاز به حرکت است که متعاقب حرکت کردن، برطرف می‌شود. درمان آن نیز شامل قطع ترکیب مسبب است. اگر قطع ترکیب مسبب امکان‌پذیر نباشد، علایم را می‌توان با تجویز بنزودیازپین‌ها، آنتی‌کولینرژیک‌ها، بتا بلاکرها، یا آگونیست‌های دوپامین تقلیل داد.

سندرم‌های دیررس

این اختلالات، چند ماه تا چند سال پس از آغاز درمان با نورولپتیک ایجاد می‌شوند. دیس‌کینزی دیررس (TD) شایع‌ترین این اختلالات بوده و معمولاً با حرکات کُره‌ای- شکلی تظاهر می‌کند که دهان، لب‌ها، و زبان را درگیر می‌سازند. در موارد شدید، تنه، اندام‌ها، و عضلات تنفسی نیز ممکن است درگیر شوند. در قریب به یک‌سوم از بیماران، TD ظرف مدت ۳ ماه پس از قطع داروی مربوطه فروکش می‌کند، و اکثر بیماران ظرف مدت چند سال، به‌تدریج بهبود می‌یابند. حرکات غیرطبیعی ممکن است پس از قطع ترکیب مسبب نیز آغاز شده یا تشدید شوند. این حرکات اغلب خفیف بوده و بیشتر از آنکه موجب آزردگی خاطر بیمار شوند، موجب آزردگی خاطر اعضای خانوادهٔ وی شوند، ولی ممکن است شدید و ناتوان‌کننده نیز باشند، به‌ویژه چنانچه در بافتار نوعی اختلال روان‌پزشکی زمینه‌ای ایجاد شده باشند. پژوهشگران معتقدند داروهای ضد روان‌پریشی آتیپیک (کلوزاپین، ریسپریدون، اولانزاپین، کوئتیاپین، زیپراسیدون، و آریپیپرازول) در مقایسه با داروهای ضد روان‌پریشی سنتی، با خطر کمتری از نظر ابتلا به TD همراه باشند، هرچند که این مسئله باید در مطالعات شاهددار به‌اثبات برسد. خطر ابتلای بیماران جوان‌تر به TD ناشی از نورولپتیک، کمتر بوده، در حالی‌که طبق گزارش‌های موجود، این خطر در سالمندان، زنان، و افراد دچار اختلال عملکرد مغزی عضوی زمینه‌ای، بیشتر است. مصرف مزمن این داروها سبب افزایش خطر ابتلا به TD می‌شود، و سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) نیز به‌طور اخص، هشدار داده است که مصرف متوکلوپرامید به‌مدت بیش از ۱۲ هفته، سبب افزایش خطر ابتلا به TD می‌شود. از آنجایی‌که TD می‌تواند دایمی بوده و نسبت به درمان مقاوم باشد، داروهای ضد روان‌پریشی را باید با احتیاط مصرف کرد، در صورت امکان نورولپتیک‌های آتیپیک را به‌عنوان داروهای ارجح تجویز نمود، و نیاز به مصرف مداوم را به‌طور منظم پایش کرد.

درمان اصلی، عبارت است از قطع ترکیب مسبب. اگر بیمار، داروی ضد روان‌پریشی سنتی مصرف می‌کند و قطع آن امکان‌پذیر نیست، تلاش برای جایگزین کردن آن با نوعی داروی ضد روان‌پریشی آتیپیک باید صورت پذیرد. از قطع ناگهانی داروی نورولپتیک باید پرهیز شود، زیرا قطع آن به‌صورت حاد می‌تواند سبب بدتر شدن وضعیت شود. TD ممکن است پس از قطع داروهای ضد روان‌پریشی نیز باقی مانده و درمان آن نیز می‌تواند دشوار باشد. والپروئیک اسید، داروهای آنتی‌کولینرژیک، یا تزریق توکسین بوتولینوم ممکن است گهگاه در این زمینه مفید واقع شوند. در موارد مقاوم، داروهای تهی‌کنندهٔ ذخایر کاتکول‌آمین مانند تترابنازین می‌توانند مؤثر باشند، ولی این دارو می‌تواند با هیپوتانسیون و رخوت‌زایی وابسته به دوز همراه بوده و می‌تواند سبب ایجاد پارکینسونیسم به‌عنوان عارضهٔ جانبی شود. از سایر رویکردها می‌توان به تجویز

بکلوفن (۸۰-۴۰ میلی‌گرم در روز)، کلونازپام (۸-۱ میلی‌گرم در روز)، یا والپروئیک اسید (۳۰۰۰-۷۵۰ میلی‌گرم در روز) اشاره کرد. در برخی موارد، این حرکت غیرطبیعی نسبت به درمان مقاوم است.

مواجهۀ مزمن با نورولپتیک می‌تواند سبب ایجاد دیستونی دیررس نیز بشود، که بیشتر با درگیری عضلات محوری و حرکات مشخص گهواره‌ای تنه و لگن همراه است. دیستونی دیررس می‌تواند بیشتر از دیس‌کینزی دیررس دردسرساز بوده، و اغلب نیز به‌رغم قطع دارو، ادامه می‌یابد. والپروئیک اسید، داروهای آنتی‌کولینرژیک، و توکسین بوتولینوم گهگاه ممکن است مفید واقع شوند، ولی بیماران اغلب نسبت به درمان طبی مقاوم هستند. آکاتیزیای دیررس، تورۀ دیررس، و سندرم‌های لرزش دیررس، نادر بوده ولی ممکن است پس از مواجهۀ مزمن با نورولپتیک‌ها رخ دهند.

داروهای نورولپتیک می‌توانند با نوعی سندرم بدخیم نورولپتیک (NMS) همراه باشند. وجوه مشخصۀ NMS عبارت‌اند از آغاز ریژیدیتۀ عضلانی به‌صورت حاد یا تحت‌حاد، افزایش دمای بدن، تغییر وضعیت ذهنی، هیپرترمی، تاکی‌کاردی، ناپایداری فشار خون، نارسایی کلیوی، و افزایش چشمگیر سطوح کرئاتین کیناز. علایم معمولاً ظرف مدت چند روز یا چند هفته پس از آغاز دارو ایجاد می‌شوند. قطع ناگهانی داروهای دوپامینرژیک در بیماران مبتلا به PD نیز می‌تواند سبب ایجاد NMS شود. درمان شامل قطع فوری داروی ضد روان‌پریشی مسبب و تجویز نوعی داروی دوپامینرژیک (مانند نوعی آگونیست دوپامین یا لوودوپا)، دنترولین، یا نوعی بنزودیازپین است. درمان باید در واحد مراقبت‌های ویژه صورت گرفته و شامل اقدامات حمایتی مانند کنترل دمای بدن (داروهای ضدتب و ملحفه‌های خنک‌کننده)، هیدراسیون، جایگزینی الکترولیت‌ها، و کنترل عملکرد کلیوی و فشارخون است.

داروهایی که دارای فعالیت شبه- سروتونین بوده (تریپتوفان، MDMA یا «اکستازی»، مپریدین) یا بازبرداشت سروتونین را مهار می‌کنند، می‌توانند سبب ایجاد نوعی سندرم سروتونین نادر ولی بالقوه مهلک شوند که وجوه مشخصۀ آن عبارت‌اند از سردرگمی، هیپرترمی، تاکی‌کاردی، کُما، ریژیدیته، آتاکسی، و لرزش. در این سندرم برخلاف NMS (که به این سندرم شباهت دارد)، میوکلونوس اغلب از علایم بارز است. بیماران را می‌توان با تجویز پروپرانولول، دیازپام، دیفن‌هیدرامین، کلرپرومازین، یا سیپروهپتادین و نیز اقدامات حمایتی درمان کرد.

انواع گوناگونی از داروها نیز می‌توانند با پارکینسونیسم (مطالب قبلی را ببینید) و اختلالات حرکتی هیپرکینتیک همراه باشند، که به‌عنوان نمونه می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: فنی‌توئین (کُره، دیستونی، لرزش، میوکلونوس)، کاربامازپین (تیک و دیستونی)، داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای (دیس‌کینزی‌ها، لرزش، میوکلونوس)، فلوکستین (میوکلونوس، کُره، دیستونی)، قرص‌های ضد بارداری خوراکی (دیس‌کینزی)، داروهای بتا- آدرنرژیک (لرزش)، بوسپیرون (آکاتیزیا، دیس‌کینزی‌ها، میوکلونوس)، و دیگوکسین، سایمتیدین، دیازوکساید، لیتیم، متادون، و فنتانیل (دیس‌کینزی‌ها).

دیس‌کینزی‌های حمله‌ای

دیس‌کینزی‌های حمله‌ای گروهی از اختلالات نادر هستند که وجه مشخصۀ آنها عبارت است از حرکات غیر ارادی کوتاه‌مدت و دوره‌ای که می‌توانند به‌صورت انواع گوناگونی از حرکات هیپرکینتیک و از جمله کُره، دیستونی، لرزش، و میوکلونوس ظاهر شوند. در این میان، دو دستۀ اصلی وجود دارد: (۱) *دیس‌کینزی کینزی‌ژنیک حمله‌ای*، که در آن حرکات غیر ارادی در اثر حرکت ناگهانی برانگیخته می‌شوند؛ و (۲) *دیس‌کینزی‌های غیر کینزی‌ژنیک حمله‌ای*، که در آنها، حملات در اثر حرکت ایجاد نمی‌شوند. البته موارد نادری از *دیس‌کینزی ناشی از ورزش* نیز وجود دارند که در آنها، حملات در اثر ورزش طولانی‌مدت ایجاد می‌شوند.

وجه مشخصۀ *دیس‌کینزی کینزی‌ژنیک حمله‌ای* (PKD) عبارت است از حملات خود- محدود شوندۀ ناشی از آغاز حرکت (مانند دویدن) و نیز ناشی از تحریک آوایی یا صوتی غیرمنتظره. این حملات ممکن است یک سمت از بدن را مبتلا ساخته، در هر نوبت چند ثانیه تا چند دقیقه به‌طول انجامیده، و چندین نوبت در طول روز تکرار شوند. این حملات معمولاً به‌صورت ایجاد وضعیت دیستونیک در یک اندام تظاهر کرده، ولی ممکن است به‌صورت منتشر نیز درآیند. در اکثر موارد، PKD ماهیت خانوادگی داشته و با الگوی توارث اتوزومی غالب همراه است، ولی ممکن است ثانویه با اختلالات گوناگون مغزی مانند اسکلروز متعدد یا هیپرگلیسمی نیز رخ دهد. PKD در مردان شایع‌تر بوده (با نسبت ۴ به ۱)، و نوعاً در دهۀ نخست یا

دوم زندگی آغاز می‌شود. حدود ۷۰ درصد بیماران، علایم حسی مانند گزگز یا کرخی اندام مبتلا را چند هزارم ثانیه قبل از حمله گزارش می‌کنند. وقوع حملات نسبتاً خوش‌خیم بوده، و حملات معمولاً با گذشت زمان برطرف می‌شوند. علت این بیماری شناخته شده نبوده، ولی امروزه جهشی در ژن پروتئین تراغشایی شمارهٔ ۲ غنی از پرولین (*PRRT2*) که ممکن است در آزادسازی عصب‌رسانه نقش داشته باشد، شناسایی شده است. در مواردی که حملات، مکرر بوده و با فعالیت‌های زندگی روزمره تداخل می‌کنند، درمان با دوز پایین داروهای ضد تشنج مانند کاربامازپین یا فنی‌توئین توصیه شده، که در قریب به ۸۰ درصد بیماران نیز اثربخش خواهد بود. برخی از ویژگی‌های بالینی PKD (حملات ناگهانی و کوتاه‌مدت، متعاقب «اورا») و پاسخ مطلوب آن به داروهای ضدتشنج، سبب شده است که پژوهشگران آن را ناشی از صرع بدانند، ولی این موضوع هنوز به اثبات نرسیده است.

دیس‌کینزی غیر کینزی‌ژنیک حمله‌ای (PNKD) شامل حملات دیس‌کینزی‌های منتشر ناشی از الکل، کافئین، استرس، یا خستگی است. دوره‌های آن در مقایسه با PKD، دارای طول مدت نسبتاً بیشتر (چند دقیقه تا چند ساعت) و تعداد دفعات کمتر (یک تا سه نوبت در روز) هستند. PNKD به‌صورت اتوزومی غالب به‌ارث رسیده و در قریب به ۸۰ درصد از موارد، با الگوی نفوذ ناقص همراه است. در چندین خانواده، نوعی جهش بدمعنی در ژن تنظیم‌کنندهٔ میوفیبریلوژنز (*MR-1*) شناسایی شده است. تشخیص این بیماری و حذف عوامل برانگیزانندهٔ زمینه‌ای آن در صورت امکان، اولویت‌های نخست به‌شمار می‌روند. تترابنازین، نورولپتیک‌ها، ترکیبات مهارکنندهٔ دوپامین، پروپرانولول، کلونازپام، و بکلوفن می‌توانند مفید واقع شوند. اگر بیماری، خفیف و خود- محدود شونده باشد، ممکن است نیازی به درمان وجود نداشته باشد. در اکثر بیماران مبتلا به PNKD، تجویز داروهای ضد تشنج بی‌تأثیر بوده، ولی بسیاری از بیماران ممکن است به کلونازپام یا سایر بنزودیازپین‌ها پاسخ دهند.

سندرم پاهای بی‌قرار

سندرم پاهای بی‌قرار (RLS) نوعی اختلال نورولوژیک است که حدود ۱۰ درصد از جمعیت بزرگسالان را مبتلا می‌سازد (ولی در نزد آسیایی‌ها نادر است) و می‌تواند در برخی از آنان سبب بیمارمندی چشمگیری شود. این بیماری نخستین بار در قرن هفدهم توسط یک پزشک انگلیسی به‌نام توماس ویلیس توصیف شد، ولی تنها به‌تازگی به‌عنوان نوعی اختلال حرکتی واقعی شناخته شده است. چهار علامت اصلی لازم برای مطرح کردن این تشخیص عبارت‌اند از: میل شدید به حرکت دادن پاها؛ علایمی که با استراحت آغاز شده یا تشدید می‌شوند؛ بهبود ناقص یا کامل در اثر حرکت؛ و تشدید در طول عصر یا شب.

علایم این سندرم در اکثر موارد، از پاها آغاز می‌شوند، ولی می‌توانند به اندام‌های فوقانی نیز گسترش یافته یا از اندام‌های فوقانی آغاز شوند. حس ناخوشایند مربوطه، اغلب به‌صورت حس خزیدنی، پارستزی، یا سوزش توصیف می‌شود. در قریب به ۸۰ درصد بیماران، RLS با حرکات دوره‌ای پا (PLMs) در حین خواب و گاهی نیز در حین بیداری همراه است. این حرکات غیر ارادی، معمولاً کوتاه‌مدت بوده و حداکثر چند ثانیه به‌طول می‌انجامند، و هر ۹۰–۵ ثانیه یک بار تکرار می‌شوند. RLS و PLMs، از علل مهم اختلال خواب در بیماران بوده، و سبب کاهش کیفیت خواب و ایجاد خواب‌آلودگی درطول روز می‌شوند.

RLS یک بیماری ناهمگون است. RLS اولیه، ماهیتی ژنتیک داشته، و چندین جایگاه به‌همراه الگوی توارث اتوزومی غالب یافت شده‌اند، هرچند قدرت نفوذ در آن می‌تواند متغیر باشد. میانگین سن آغاز بیماری در شکل‌های ژنتیک، ۲۷ سالگی است، هرچند مواردی از بیماری در کودکان نیز شناسایی شده است. شدت علایم، متغیر است. RLS ثانویه می‌تواند با بارداری یا گستره‌ای از اختلالات زمینه‌ای و از جمله کم‌خونی، کمبود فریتین، نارسایی کلیوی، و نوروپاتی محیطی همراه باشد. روند بیماریزایی احتمالاً شامل اختلال در عملکرد دوپامین (اعم از محیطی یا مرکزی) و نوعی اختلال در متابولیسم آهن است. تشخیص، بر پایهٔ شواهد بالینی مطرح شده ولی می‌توان آن را با انجام پلی‌سومنوگرافی و نشان دادن PLMs، تأیید کرد. معاینهٔ نورولوژیک، طبیعی است. RLS ثانویه باید رد شود، و سطوح فریتین، گلوکز، و عملکرد کلیوی باید اندازه‌گیری شوند.

اکثر بیمارانی که از RLS رنج می‌برند، دچار علایم خفیفی هستند که به هیچ درمان اختصاصی نیاز ندارند. در ابتدا باید اقدامات کلی جهت بهبود بهداشت خواب و کیفیت آن انجام پذیرد. اگر علایم همچنان سبب آزردگی خاطر بیمار شوند، دوزهای پایین آگونیست‌های دوپامین، مانند پرامی‌پکسول (۰/۵–۰/۲۵ میلی‌گرم) یا روپینیرول (۲–۱ میلی‌گرم) یک تا دو ساعت قبل از رفتن به رختخواب تجویز می‌شوند. لوودوپا

می‌تواند اثربخش باشد، ولی اغلب با تقویت (گسترش و تشدید بی‌قراری و ظهور آن در ساعات زودتری از طول روز) یا واجهش (ظهور مجدد و گاهی همراه با تشدید علایم در زمانی که با نیمه‌عمر کوتاه دارو مطابقت دارد) همراه است. از داروهای دیگری که می‌توانند مؤثر باشند می‌توان به داروهای ضد تشنج، داروهای ضد درد، و ترکیبات افیونی اشاره کرد. درمان RLS ثانویه باید بر اساس اصلاح اختلال زمینه‌ای استوار باشد (برای مثال، جایگزینی آهن برای کم‌خونی). تزریق آهن نیز می‌تواند در RLS اولیهٔ شدید مفید واقع شود، ولی مستلزم نظارت فرد متخصص در این زمینه است.

اختلالاتی که ممکن است با ترکیبی از پارکینسونیسم و حرکات هیپرکینتیک تظاهر کنند

بیماری ویلسون

بیماری ویلسون (WD) نوعی اختلال ارثی اتوزومی مغلوب در متابولیسم مس است که می‌تواند با اختلالات نورولوژیک، روان‌پزشکی، یا کبدی (به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیب با یکدیگر) تظاهر کند. این بیماری در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن رمزگردان یک ATPase نوع P ایجاد می‌شود. این بیماری نخستین بار به‌طور جامع توسط یک نورولوژیست انگلیسی به‌نام کینیر ویلسون در ابتدای قرن بیستم توصیف شد، هرچند که تقریباً در همان زمان، دو پزشک آلمانی به‌نام‌های کیزر و فلیشر به‌طور جداگانه، ارتباط متمایزکنندهٔ پیگمانتاسیون قرنیه با علایم کبدی و نورولوژیک را یادآور شدند. میزان شیوع WD در سرتاسر جهان، تقریباً ۱ مورد در هر ۳۰۰۰۰ نفر جمعیت با فراوانی حامل ژن معادل ۱ در ۹۰ است. حدود نیمی از بیماران مبتلا به WD (به‌ویژه بیماران جوان‌تر)، با اختلالات کبدی مراجعه می‌کنند. بقیهٔ بیماران، با بیماری نورولوژیک (با یا بدون اختلالات کبدی زمینه‌ای) مراجعه کرده، و درصد اندکی نیز در آغاز بیماری دچار مشکلات خونی یا روان‌پزشکی هستند.

آغاز علایم نورولوژیک، معمولاً در دههٔ دوم زندگی و به‌صورت لرزش و ریژیدیته تظاهر می‌کند. این لرزش معمولاً در اندام‌های فوقانی بوده، دوطرفه، و نامتقارن است. لرزش می‌تواند ماهیتی مبادرتی داشته یا گهگاه در حال استراحت مشاهده شود و در مراحل پیشرفتهٔ بیماری، می‌تواند شکل بال‌زدن به‌خود بگیرد. از سایر علایم می‌توان به پارکینسونیسم همراه با برادی‌کینزی، دیستونی (به‌ویژه شکلک‌های صورت)، دیس‌آرتری، و دیسفاژی اشاره کرد. بیش از نیمی از بیماران دچار علایم نورولوژیک، دارای سابقه‌ای از اختلالات روان‌پزشکی و از جمله افسردگی، نوسانات خُلقی، و روان‌پریشی آشکار هستند. حلقه‌های کیزر- فلیشر (KF) در قریب به ۸۰ درصد از بیمارانی که با علایم کبدی و عملاً در تمامی بیمارانی که با علایم نورولوژیک مراجعه می‌کنند، دیده می‌شوند. حلقه‌های KF بیانگر رسوب مس در غشای دسمهٔ اطراف قرنیه هستند، و شامل یک لبهٔ مایل به خاکستری متمایزکننده یا یک دایره در لبهٔ قرنیه بوده و بهترین روش تشخیص آن، معاینهٔ فرد با استفاده از لامپ شکاف‌دار است. وجه مشخصهٔ بررسی نوروپاتولوژیک، وجود اضمحلال عصبی و آستروگلیوز در عقده‌های قاعده‌ای، و به‌ویژه در جسم مخطط است.

بیماری ویلسون باید همواره در تشخیص افتراقی اختلال حرکتی در نخستین دهه‌های زندگی مد نظر قرار گیرد. ممکن است سطوح خونی پایین مس و سرولوپلاسمین و سطوح ادراری بالایی از مس وجود داشته باشند، ولی طبیعی بودن این سطوح نیز تشخیص را رد نمی‌کنند. در سی‌تی‌اسکن معمولاً آتروفی منتشر مغز در موارد اثبات شده دیده می‌شود، و در قریب به ۵۰ درصد از بیماران، کاهش شدت سیگنال در MRI به‌روش T2 در سر هستهٔ دُم‌دار، پوتامن، گلوبوس پالیدوم، جسم سیاه، و هستهٔ قرمز دیده می‌شود. مع‌هذا، همبستگی مطلوبی میان تغییر نمای تصویربرداری به‌دنبال تغییر علایم بالینی وجود ندارد. بسیار بعید است که بیماران دچار WD همراه با علایم نورولوژیک، دارای حلقه‌های KF نباشند، و لذا هنگامی که تشخیص این بیماری مطرح می‌شود، معاینهٔ فرد با استفاده از لامپ شکاف‌دار الزامی است. بیوپسی کبد و مشاهدهٔ سطوح بالای مس در آن، همچنان استاندارد طلایی برای تشخیص این بیماری قلمداد می‌شود.

اگر درمان صورت نگیرد، سیر این بیماری پیشرونده بوده و سبب اختلال نورولوژیک شدید و مرگ زودرس می‌شود. هدف از درمان، همانا کاهش سطوح بافتی مس و درمان نگهدارنده برای پیشگیری از تجمع مجدد آن است. هیچ‌گونه اتفاق‌نظری دربارهٔ درمان وجود نداشته، و تمامی بیماران باید در مرکزی که در زمینهٔ WD تبحر دارد، درمان شوند. از پنی‌سیلامین به‌طور رایج برای افزایش دفع مس استفاده می‌شود، ولی این دارو می‌تواند در مراحل ابتدایی درمان، سبب تشدید علایم شود.

عوارض جانبی، شایع بوده، و تجویز هم‌زمان پیریدوکسین می‌تواند تا حدی از شدت آنها بکاهد. تتراهیدرومولیبدات، سبب مهار جذب مس شده و می‌توان از آن به‌جای پنی‌سیلامین استفاده کرد. تری‌انتین و روی، داروهای مفیدی برای درمان نگهدارنده هستند. درمان اثربخش، می‌تواند علایم نورولوژیک را در اکثر بیماران به‌حالت اولیه برگرداند، به‌ویژه چنانچه زود آغاز شود. برخی بیماران، به‌حالت پایدار درآمده، و تعداد اندکی از آنان ممکن است باز هم پیشرفت بیماری را تجربه کنند (به‌ویژه بیماران مبتلا به بیماری کبدی- مغزی). حلقه‌های KF معمولاً پس از گذشت ۶-۳ ماه کاهش یافته و ظرف مدت ۲ سال ناپدید می‌شوند. پایبندی به درمان نگهدارنده، از چالش‌های عمده در مراقبت‌های بلندمدت است.

اضمحلال عصبی همراه با تجمع آهن در مغز

اضمحلال عصبی همراه با تجمع آهن در مغز (NBIA) بیانگر گروهی از اختلالات ارثی می‌باشد که وجه مشخصهٔ آنها عبارت است از تجمع آهن در عقده‌های قاعده‌ای. این اختلالات به‌لحاظ بالینی می‌توانند به‌صورت نوعی اختلال نورولوژیک پیشرونده تظاهر کنند که دارای علایم گوناگونی از جمله پارکینسونیسم، دیستونی، اختلالات عصبی- روان‌پزشکی، و اضمحلال شبکیه هستند. اختلالات شناخت و اختلال عملکرد مخچه نیز ممکن است دیده شوند. این بیماری معمولاً در دوران کودکی تظاهر کرده، ولی مواردی نیز در بزرگسالان گزارش شده‌اند. تا به امروز، ژن‌های متعددی برای آن شناسایی شده‌اند. شایع‌ترین شکل NBIA، اضمحلال عصبی ناشی از پانتوتنات کیناز (PKAN) است که پیش از این بیماری هالِروُردِن- اسپاتز نامیده می‌شد و در اثر جهشی در ژن *PANK2* رخ داده و حدود ۵۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهد. این بیماری معمولاً در اوایل دوران کودکی آغاز شده و به‌صورت ترکیبی از دیستونی، پارکینسونیسم، و اسپاستیسیته تظاهر می‌کند. در MRI به‌روش T2، سیگنال پایین غیرطبیعی و متمایزکننده‌ای در مرکز گلوبوس پالیدوس دیده می‌شود که نشانهٔ «چشم ببر» نام دارد و در اثر تجمع آهن ایجاد می‌شود. جهش‌های ژنی متعدد دیگری نیز گزارش شده‌اند که با تجمع آهن مرتبط هستند، از جمله جهش‌هایی در *PLA2G6*، *C19orf12*، *FA2H*، *ATP13A2*، *WDR45*، *FTL*، *CP*، و *DCAF17* البته در این میان باید احتیاط پیشه کرد، و نباید فرض را بر این گذاشت که تمامی مواردی که با تجمع آهن در عقده‌های قاعده‌ای همراه‌اند، بیانگر نوعی NBIA هستند، زیرا تجمع آهن در برخی نواحی خاص از عقده‌های قاعده‌ای، طبیعی بوده، و تجمع بیش از حد آهن ممکن است در ناحیهٔ عقده‌های قاعده‌ای و به‌عنوان پیامدی از اضمحلال عصبی ناشی از علل متعدد و بدون وجود اختلال در متابولیسم آهن رخ دهد.

اختلالات دیگر

آکانتوسیتوز، برخی پاراپارزی‌ها و آتروفی‌های نخاعی- مخچه‌ای ارثی، و HD نیز می‌توانند با علایم پارکینسونی همراه با حرکات غیر ارادی تظاهر کنند. بهترین روش تأیید تشخیص در این گونه موارد، انجام تست‌های ژنتیک است.

اختلالات روان‌زاد

تقریباً تمامی اختلالات حرکتی شامل لرزش، تیک، دیستونی، میوکلونوس، کُره، بالیسم، و پارکینسونیسم می‌توانند خاستگاهی روان‌زاد داشته باشند. لرزشی که اندام‌های فوقانی را درگیر سازد، شایع‌ترین اختلال حرکتی روان‌زاد است. حرکات روان‌زاد می‌توانند از نوعی اختلال شبه- جسمی یا تبدیلی، تمارض (مثلاً برای کسب منافع مالی)، یا اختلال ساختگی (مثلاً برای کسب منافع روانی) نشأت بگیرند. اختلالات حرکتی روان‌زاد، شایع بوده (به‌طوری که برآورد می‌شود ۳-۲ درصد بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های اختلالات حرکتی را مبتلا سازند)، در زنان شایع‌تر بوده، خودِ بیمار و اعضای خانوادهٔ وی را ناتوان می‌سازند، و هزینهٔ سنگینی را بر جامعه تحمیل می‌کنند (با برآوردی معادل ۲۰ میلیارد دلار در سال). علایم بالینی‌ای که بر وجود نوعی اختلال حرکتی روان‌زاد حکایت دارند، عبارت‌اند از شروع حاد و الگویی از اختلال حرکتی که تطابقی با یک اختلال حرکتی شناخته شده ندارد. تشخیص بر این اساس استوار است که کیفیت حرکت، غیر عضوی بوده، یافته‌ای به‌نفع نوعی فرآیند بیماری عضوی وجود ندارد، و علایم مثبت، اختصاصاً به نوعی بیماری روانی مانند متغیر بودن و از بین رفتن به‌دنبال پرت شدن حواس اشاره دارند. برای مثال، شدت لرزش روان‌زاد با بذل توجه، افزایش یافته و هنگامی که از بیمار درخواست می‌شود که کار دیگری انجام دهد و یا هنگامی که وی اطلاع ندارد که تحت نظر قرار گرفته است، شدت لرزش کاهش یافته یا حتی ناپدید می‌شود. از سایر علایم مثبتی که بر وجود نوعی

مشکل روان‌زاد حکایت دارند، می‌توان به دو مورد زیر اشاره کرد: (۱) بسامد لرزش که متغیر بوده و یا با بسامد یک حرکت از پیش تعیین شده در اندام سمت مقابل مطابقت دارد؛ و (۲) پاسخ مثبت به دارونما. از علایم همراه می‌توان به یافته‌های حسی غیر آناتومیک، ضعف بسیار شدید، آستازیا- آبازیا (نوعی راه‌رفتن چرخشی و عجیب و غریب؛ فصل ۳۲)، و شکایات جسمانی متعدد بدون وجود هیچ‌گونه پاتولوژی زمینه‌ای (اختلال شبه- جسمی). ممکن است مشکلات روان‌پزشکی هم‌زمان مانند اضطراب، افسردگی، و ترومای هیجانی نیز وجود داشته باشند، ولی وجود آنها برای مطرح کردن تشخیص اختلال حرکتی روان‌زاد الزامی نیست. تشخیص را می‌توان صرفاً بر اساس علایم بالینی مطرح کرد، و باید از درخواست تست‌های غیرضروری یا تجویز داروهای غیرضروری اجتناب ورزید. مشکلات روان‌پزشکی زمینه‌ای ممکن است وجود داشته باشند، که در این صورت باید شناسایی شده و درمان شوند، ولی بسیاری از بیماران مبتلا به اختلالات حرکتی روان‌زاد، فاقد هرگونه پاتولوژی روان‌پزشکی آشکار هستند. روان‌درمانی و خواب‌واره ممکن است برای بیماران دچار واکنش تبدیلی مفید باشند، و رفتاردرمانی شناختی ممکن است برای بیماران دچار اختلالات شبه جسمی مؤثر واقع شود. بیماران مبتلا به خودبیمارانگاری، اختلالات ساختگی، و تمارض، پیش‌آگهی نامطلوبی دارند.

۴۵۰ اختلالات آتاکسیک

Roger N. Rosenberg

برخورد با بیمار: اختلالات آتاکسیک

علایم و نشانه‌های آتاکسی عبارت‌اند از اختلال در راه‌رفتن، تکلم نامشخص («بیمایشی»)، تاری دید ناشی از نیستاگموس، ناهماهنگی دست‌ها، و لرزش در هنگام حرکت. علت ایجاد این علایم و نشانه‌ها، درگیری مخچه و مسیرهای آوران و وابران آن (و از جمله مسیرهای نخاعی- مخچه‌ای) و مسیر پیشانی- پل مغزی- مخچه‌ای است که از بخش فوقانی قطعهٔ پیشانی نشأت می‌گیرد. آتاکسی مخچه‌ای حقیقی باید از آتاکسی ناشی از بیماری لابیرنت یا عصب دهلیزی افتراق داده شود، زیرا در آتاکسی ناشی از بیماری لابیرنت یا عصب دهلیزی، اختلال در راه‌رفتن به‌همراه درجات شدیدی از گیجی، سبکی سر، یا حس حرکت ایجاد می‌شود (فصل ۲۸). آتاکسی مخچه‌ای حقیقی، فاقد این شکایات سرگیجه‌ای بوده و مشخصاً نوعی راه‌رفتن ناپایدار ناشی از عدم تعادل است. اختلالات حسی نیز ممکن است گهگاه شبیه به عدم تعادل ناشی از بیماری مخچه باشند؛ در آتاکسی حسی، عدم تعادل در هنگام حذف درون‌داد بینایی، به‌شدت بدتر می‌شود (نشانهٔ رومبرگ). در مواردی نادر، ضعف بخش پروگزیمال اندام تحتانی، علایم بیماری مخچه را تقلید می‌کند. در بیماری که با آتاکسی مراجعه می‌کند، سرعت و الگوی ایجاد علایم مخچه‌ای، به محدود کردن احتمالات تشخیصی کمک می‌کنند (جدول ۱-۴۵۰). افزایش تدریجی و پیشروندهٔ علایم به‌همراه درگیری دوطرفه و متقارن، به‌نفع نوعی علت ژنتیک، متابولیک، ایمنی، یا توکسیک است. در نقطهٔ مقابل، علایم کانونی و یک‌طرفه به‌همراه سردرد و اختلال سطح هشیاری همراه با فلج اعصاب جمجمه‌ای همان‌سمت و ضعف در سمت مقابل، بیانگر وجود یک ضایعهٔ فضاگیر در مخچه هستند.

آتاکسی متقارن

آتاکسی پیشرونده و متقارن را می‌توان برحسب نحوهٔ آغاز آن، به حاد (ظرف مدت چند ساعت یا چند روز)، تحت‌حاد (چند هفته تا چند ماه)، یا مزمن (چند ماه تا چند سال) طبقه‌بندی کرد. آتاکسی‌های حاد و برگشت‌پذیر شامل آتاکسی‌های ناشی از مسمومیت با الکل، فنی‌توئین، لیتیم، باربیتورات‌ها، یا سایر داروها هستند. مسمومیت ناشی از مواجهه با تولوئن، بو کشیدن بنزین، بو کشیدن چسب، رنگ‌آمیزی با اسپری، یا مواجهه با متیل جیوه یا بیسموت، و نیز درمان با داروهای شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک مانند فلوروواوراسیل و پاکلی‌تاکسل، از علل دیگر آتاکسی حاد یا آتاکسی مرتبط است. آتاکسی مخچه‌ای پارانئوپلاستیک، با

جدول ۱-۴۵۰ علل آتاکسی مخچه‌ای

نشانه‌های متقارن و پیشرونده			نشانه‌های مخچه‌ای کانونی و در همان سمت		
حاد (چندساعت تا چندروز)	**تحت‌حاد (چندروز تا چندهفته)**	**مزمن (چندماه تا چندسال)**	**حاد (چندساعت تا چندروز)**	**تحت‌حاد (چندروز تا چندهفته)**	**مزمن (چندماه تا چندسال)**
مسمومیت: الکل، لیتیم، فنی‌توئین، باربیتورات‌ها (سابقهٔ مثبت و غربالگری توکسیکولوژی)	مسمومیت: جیوه، حلال‌ها، بنزین، چسب؛ داروهای سیتوتوکسیک شیمی‌درمانی، خون‌درمانی	سندرم پارانئوپلاستیک سندرم آنتی‌بادی ضد گلیادین	عروقی: انفارکتوس یا خونریزی مخچه، یا هماتوم تحت سخت‌شامه‌ای	نئوپلاستیک: گلیوم مخچه یا تومور متاستاتیک (مثبت از نظر نئوپلاسم در CT/MRI)	گلیوز پایدار ثانویه به ضایعهٔ عروقی یا پلاک میلین‌زدا (ضایعهٔ پایدار در CT/MRI، با قدمت بیش از چندین ماه)
التهاب مخچهٔ ویروسی حاد (CSF، عفونت ویروسی حاد را تأیید می‌کند)	الکلی - تغذیه‌ای (کمبود ویتامین B_1 و B_{12})	هیپوتیروئیدیسم بیماری‌های ارثی	عفونی: آبسهٔ مخچه (ضایعهٔ توده‌ای در CT/MRI، شرح حالی که مؤید وجود ضایعه است)	میلین‌زدا: اسکلروز متعدد (شرح‌حال، CSF و MRI با تشخیص مطابقت دارند)	ضایعهٔ مادرزادی: ناهنجاری‌های کیاری یا دندی-واکر (ناهنجاری در CT/MRI دیده می‌شود)
سندرم پس از عفونت	بیماری لایم	تابس دورسالیس (سیفیلیس ثالثه)		لکوانسفالوپاتی چند-کانونی ناشی از ایدز (مثبت‌بودن تست HIV و شمارش سلول‌های CD4+ برای ایدز)	
		مسمومیت با فنی‌توئین آمیودارون			

علامت اختصاری: CSF، مایع مغزی - نخاعی.

شماری از تومورهای مختلف (و خود آنتی‌بادی‌ها) مانند سرطان‌های پستان و تخمدان (ضد Yo)، سرطان سلول کوچک ریه (ضد کانال کلسیم وابسته به ولتاژ نوع PQ)، و بیماری هوجکین (ضد Tr) همراه است **(فصل ۱۲۲)**. نوعی سندرم پارانئوپلاستیک دیگر همراه با میوکلونوس و اُپسوکلونوس، به‌همراه سرطان‌های پستان (ضد Ri) و سرطان‌های ریه و نوروبلاستوم ایجاد می‌شود. افزایش آنتی‌بادی‌های ضد گلوتامیک اسید دِکربوکسیلاز (GAD) در سرم، با نوعی سندرم آتاکسیک پیشرونده مرتبط بوده است که تکلم و راه‌رفتن را درگیر می‌سازد. در تمامی این آتاکسی‌های پارانئوپلاستیک، سندرم نورولوژیک مربوطه می‌تواند علامتی باشد که بیمار مبتلا به سرطان با آن مراجعه می‌کند. نوعی آتاکسی پیشرونده و با واسطهٔ ایمنی دیگر، با آنتی‌بادی‌های ضد گلیادین (و ضد اندومیزیوم) و هاپلوتیپ DQB1*0201 از آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) همراه است؛ در برخی بیماران مبتلا، بیوپسی از رودهٔ باریک، آتروفی پرزها را نشان می‌دهد که با انتروپاتی حساس به گلوتن مطابقت دارد **(فصل ۳۴۹)**. سرانجام اینکه، آتاکسی پیشروندهٔ تحت‌حاد می‌تواند در اثر نوعی اختلال پریونی ایجاد شود، به‌ویژه هنگامی که علت آن، نوعی علت عفونی مانند انتقال از طریق هورمون رشد انسانی آلوده باشد **(فصل ۴۵۳e)**.

آتاکسی مزمن و متقارن در راه‌رفتن، بیانگر نوعی آتاکسی ارثی (ادامهٔ مطلب را ببینید)، نوعی اختلال متابولیک، یا نوعی عفونت مزمن است. هیپوتیروئیدیسم باید همواره باید به‌عنوان یک شکل برگشت‌پذیری و به‌راحتی قابل درمان از آتاکسی در راه‌رفتن درنظر گرفته شود. بیماری‌های عفونی که می‌توانند به‌صورت آتاکسی تظاهر

کنند، عبارت‌اند از سیفیلیس مننژی- عروقی و تابس دورسالیس ناشی از اضمحلال ستون‌های خلفی و مسیرهای نخاعی- مخچه‌ای در نخاع.

آتاکسی کانونی

آتاکسی کانونی حاد، اغلب در اثر بیماری عروقی مغزی، و معمولاً در اثر انفارکتوس ایسکمیک یا خونریزی مخچه رخ می‌دهد. این ضایعات معمولاً سبب ایجاد علایم مخچه‌ای در همان سمت مخچهٔ آسیب‌دیده شده و ممکن است با اختلال سطح هشیاری به‌دلیل فشرده شدن ساقهٔ مغزی و افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای همراه باشند؛ نشانه‌های پل مغزی در همان سمت، و از جمله فلج اعصاب ششم و هفتم ممکن است دیده شوند. نشانه‌های کانونی و بدترشوندهٔ آتاکسی حاد، باید پزشک را به فکر هماتوم تحت سخت‌شامه‌ای حفرهٔ خلفی، آبسهٔ باکتریایی، یا تومور مخچه‌ای اولیه یا متاستاتیک بیاندازند. بررسی با سی‌تی‌اسکن یا MRI، این نوع فرآیندهای حایز اهمیت به لحاظ بالینی را مشخص خواهند ساخت. بسیاری از این ضایعات، اورژانس‌های نورولوژیک حقیقی هستند، زیرا فتق ناگهانی (خواه به‌سمت سر و از طریق چادرینه، خواه فتق لوزه‌های مخچه به‌سمت پاها از طریق سوراخ بزرگ) ممکن است رخ داده و معمولاً مصیبت‌بار است. در چنین شرایطی، ممکن است برداشتن فوری فشار به‌روش جراحی لازم باشد (فصل ۳۳۰). لنفوم یا لکوانسفالوپاتی چند- کانونی پیشرونده (PML) در بیمار مبتلا به ایدز، می‌تواند به‌صورت نوعی سندرم مخچه‌ای کانونی حاد یا تحت‌حاد بروز کند. علل مزمن آتاکسی پیشرونده عبارت‌اند از: اسکلروز متعدد (فصل ۴۵۸) و ضایعات مادرزادی مانند ناهنجاری کیاری (فصل ۴۵۶) یا کیست مادرزادی حفرهٔ خلفی (سندرم دندی- واکر).

آتاکسی‌های ارثی

این نوع آتاکسی‌ها می‌توانند به‌صورت اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، یا مادری (میتوکندریایی) به‌ارث برسند. امروزه تقسیم‌بندی ژنومی (فصل ۴۵۱e) تا حد بسیاری جایگزین تقسیم‌بندی‌های قبلی شده است که تنها بر پایهٔ تظاهر بالینی استوار بودند.

اگرچه تظاهرات بالینی و یافته‌های نوروپاتولوژیک مربوط به بیماری مخچه‌ای، در تابلوی بالینی آن غالب هستند، ولی ممکن است تغییرات متمایزکننده در عقده‌های قاعده‌ای، ساقهٔ مغزی، نخاع، اعصاب بینایی، شبکیه، و اعصاب محیطی نیز ممکن است رخ دهند. در خانواده‌های بزرگ دچار آتاکسی‌های عمدتاً ارثی، درجات متغیری از درگیری- از تظاهرات صرفاً مخچه‌ای گرفته تا اختلالات مختلط مخچه‌ای و ساقهٔ مغزی تا سندرم‌های مخچه‌ای و عقده‌های قاعده‌ای تا بیماری نخاع یا عصب محیطی- مشاهده می‌شوند. در مواردی نادر، دمانس نیز وجود دارد. تابلوی بالینی می‌تواند در خانوادهٔ مبتلا به آتاکسی عمدتاً ارثی، همگون باشد، ولی گاهی اعضایی از خانواده که بیشترین درگیری را دارند، یک سندرم متمایزکننده را نشان داده، در حالی که یک یا چند عضو دیگر خانواده، فنوتیپی کاملاً متفاوت دارند.

آتاکسی‌های اتوزومی غالب

آتاکسی‌های نخاعی- مخچه‌ای اتوزومی (SCAها) شامل SCA نوع ۱ تا ۳۶، آتروفی هستهٔ دندانه‌ای- هستهٔ قرمز- پالیدوم- لویسین (DRPLA)، و آتاکسی دوره‌ای (EA) نوع ۱ تا ۷ هستند (فصل ۴۵۱e). SCA1، SCA2، SCA3 (بیماری ماچادو- جوزف [MJD])، SCA6، SCA7، و SCA17، در اثر بسط تکرار سه‌گانهٔ CAG در ژن‌های مختلف ایجاد می‌شوند. SCA8 در اثر نوعی بسط تکرار CAG ترجمه‌نشده ایجاد گشته، و SCA12 با نوعی تکرار CAG ترجمه‌نشده مرتبط است، و SCA10 نیز در اثر نوعی تکرار پنتانوکلئوتید ترجمه‌نشده ایجاد می‌شود. فنوتیپ‌های بالینی این SCAها، با یکدیگر هم‌پوشانی دارند. ژنوتیپ، به استاندارد طلایی برای تشخیص و تقسیم‌بندی تبدیل شده است. CAG، رمزگردانی گلوتامین را برعهده دارد، و این بسط‌های تکرار سه‌گانهٔ CAG گسترش‌یافته، سبب تولید پروتئین‌های پلی‌گلوتامین بسط‌یافته به‌نام *آتاکسین‌ها* می‌شوند، که موجب ایجاد نوعی عملکرد سمی با توارث اتوزومی غالب می‌گردند. اگرچه فنوتیپ برای هر ژن خاص از بیماری، متفاوت است، ولی الگوی ایجاد شده برای از بین رفتن نورون‌ها به‌همراه گلیوز، برای هر نوع آتاکسی تقریباً منحصر به فرد است. پژوهشگران با انجام مطالعات بیوشیمیایی و ایمنی- بافتی- شیمیایی، نشان داده‌اند که پروتئین‌های آتاکسین حاوی پلی‌گلوتامین مختص به هر جهش، در سیتوپلاسم (SCA2)،

نـورون (SCA1، MJD، SCA7) و هسـتک (SCA7) تجمـع می‌یابند. آتاکسین‌های پلی‌گلوتـامین بسـط‌یافتـهٔ دارای بـیش از حدود ۴۰ گلوتامین، بـه‌صـورت بـالقوه و بـه‌دلایـل زیـر، بـرای نورون‌ها خاصیت توکسیک دارند: بالا بودن سطح بیان ژن برای آتاکسین پلی‌گلوتامنی جهش‌یافته در نورون‌هـای مبـتلا؛ تغییـر پیکربندی در پروتئین تجمع یافته و تبدیل آن به سـاختمانی بـا ورقه‌های بتا؛ انتقال غیرطبیعی آتاکسین به‌داخل هسته (SCA1، MJD، SCA7)؛ اتصال به سایر پروتئین‌های پلی‌گلوتـامین و از جمله پروتئین رونویسـی متصـل‌شـونده بـه TATA و پـروتئین متصل‌شونده به CREB، که سبب بروز اختلال در عملکرد آنها می‌شود؛ تغییر کارایی سیستم یـوبی‌کـوئیتین- پروتـئوزوم بـرای بازگردش پروتئین؛ و ایجاد آپوپتوز در نورون‌ها. آغاز بیمـاری در سنین پـایین‌تـر (پـیش‌بینـی) و تهـاجمی‌تـر بـودن بیمـاری در نسل‌های بعدی، به دلیل بسط بیشـتر تکـرار سـه‌گانـهٔ CAG و افزایش تعداد پلی‌گلوتامین‌ها در آتاکسین جهش‌یافته رخ می‌دهـد. شایع‌ترین این اختلالات، در ادامه شرح داده خواهند شد.

SCA1

SCA1، قبلاً آتروفی *زیتـونی- پـل مغـزی- مخچـه‌ای* نامیـده می‌شد، ولی داده‌های ژنومی نشـان داده‌انـد کـه ایـن بیمـاری، دارای چندین ژنوتیپ مختلف است کـه علایـم بـالینی آنها بـا یکدیگر هم‌پوشانی دارند.

علایم و نشانه‌ها وجه مشخصهٔ SCA1 عبـارت اسـت از ایجاد آتاکسی مخچه‌ای پیشـروندهٔ تنـه و انـدام‌هـا، اخـتلال در تعادل و راه‌رفتن، کندی حرکات ارادی، تکلم پیمایشی، حرکـات چشم شبیه به نیستاگموس، و لرزش نوسانی سـر و تنـه کـه در اوایل زندگی بزرگسالی یا در میانهٔ آن رخ می‌دهد. دیس‌آرتـری، دیسفاژی، و فلج حرکات چشم و صـورت نیـز ممکـن اسـت رخ دهد. علایم خارج‌هرمی شامل ریژیدیته، صـورت بـی‌تحـرک، و لرزش پارکینسونی هستند. رفلکس‌ها معمولاً طبیعی بـوده، ولـی حرکات رفلکسی زانو و مچ پا ممکـن اسـت از بـین برونـد، و پاسخ‌های کف پایی اکستانسور ممکن است ایجاد شوند. دمانس ممکـن اسـت رخ داده ولـی معمـولاً خفیـف اسـت. اخـتلال در عملکرد اسفنکتر، شایع بوده، و سبب ایجـاد بـی‌اختیـاری ادرار و گاهی مدفوع می‌شود. آتروفی مخچه و ساقهٔ مغـزی در تصـاویر MRI مشهود هستند (شکل ۱-۴۵۰).



شکل ۱-۴۵۰ **تصویر MRI سهمی از مغز یک مـرد** ۶۰ سالهٔ مبتلا به دیس‌آرتری و آتاکسی در راه‌رفتن، که به‌دلیـل آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۱ (SCA1) رخ داده و آتروفـی مخچه (*پیکان‌ها*) را نشان می‌دهد.

چروکیده شدن بارز نیمهٔ شکمی پـل مغـزی، ناپدیـد شـدن برجستگی زیتونی بر روی سطح شکمی بصل‌النخـاع، و آتروفـی مخچه، در بررسی ظـاهری مغـز پـس از مـرگ بیمـار مشـهود هستند. در بررسی بافت‌شناسی، از بین رفتن سلول‌هـای پـورکنژ به میزان متغیر، کـاهش تعـداد سـلول‌هـا در لایـهٔ مولکـولی و گرانولر، میلین‌زدایی پایک میانی مخچه و نیمکره‌های مخچه، و از بین رفتن شدید سلول‌ها در هسته‌های پـل مغـزی و زیتـونی دیده می‌شوند. در بیماران مبتلا به علایم خارج‌خرمـی، تغییـرات اضمحلالی در جسم مخطط و به‌ویـژه پوتـامن، و از بـین رفـتن سلول‌های رنگدانه‌دار جسم سیاه ممکن اسـت یافـت شـوند. در اغلب موارد، اضمحلال گسترده‌تـر در دسـتگاه عصـبی مرکـزی (CNS)، و از جمله درگیـری سـتون‌هـای خلفـی و رشـته‌هـای نخاعی- مخچه‌ای وجود دارد.

ملاحظات ژنتیک



SCA1، یـک فـرآوردهٔ ژنـی بـه‌نـام *آتاکسـین- ۱* را رمزگردانی می‌کنـد کـه پروتئینـی جدیـد و بـا عملکـرد ناشناخته اسـت. آلـل جهـش‌یافتـهٔ آن، دارای ۴۰ تکـرار CAG است کـه در ناحیـهٔ رمزگـردان قـرار دارنـد، درحـالی‌کـه آلل‌های افراد غیر مبتلا، دارای حداکثر ۳۶ تکـرار هسـتند. البتـه

چند بیمار معدود با ۴۰-۳۸ تکرار نیز گزارش شده‌اند. ارتباط مستقیمی میان بالاتر بودن تعداد تکرار و پایین‌تر بودن سن آغاز SCA1 وجود دارد. در بیماران جوان، تعداد تکرارها بیشتر بوده، و پیش‌بینی نیز در نسل‌های بعدی وجود دارد. موش‌های تراژنی حامل SCA1، دچار آتاکسی و پاتولوژی سلول پورکنژ شدند. به نظر می‌رسد که برای مرگ سلولی ناشی از این پروتئین جهش‌یافته، استقرار آتاکسین-۱ در هسته (و نه تجمع آن) ضروری باشد.

SCA2

علایم و نشانه‌ها فنوتیپ بالینی دیگری به‌نام SCA2 در بیماران کوبایی و هندی گزارش شده است. بیماران کوبایی احتمالاً فرزندان یک جد مشترک هستند، و این جمعیت، ممکن است بزرگ‌ترین گروه همگون از بیماران مبتلا به آتاکسی باشند که تاکنون گزارش شده است. سن آغاز، از ۲ تا ۶۵ سالگی متغیر بوده، و تنوع بالینی قابل‌ملاحظه‌ای در داخل خانواده‌ها وجود دارد. اگرچه یافته‌های بالینی و نوروپاتولوژیک، با تشخیص SCA1 مطابقت دارند (و از جمله وجود حرکات چشم ساکادی آهسته، آتاکسی، دیس‌آرتری، ریژیدیتهٔ پارکینسونی، رنگ‌پریدگی دیسک بینایی، اسپاستیسیتهٔ خفیف، و اضمحلال شبکیه)، ولی SCA2 شکل منحصر به فردی از بیماری اضمحلالی مخچه قلمداد می‌شود.

ملاحظات ژنتیک

ژن موجود در خانواده‌های مبتلا به SCA2 نیز حاوی بسط‌های تکرار CAG است که رمزگردانی نوعی پروتئین حاوی پلی‌گلوتامین به‌نام آتاکسین-۲ را برعهده دارد. آلل‌های طبیعی، حاوی ۳۲-۱۵ تکرار هستند؛ آلل‌های جهش‌یافته حاوی ۷۷-۳۵ تکرار می‌باشند.

بیماری ماچادو- جوزف/ SCA3

MJD نخستین بار در نزد مردمان پرتغال و اخلاف آنان در نیو انگلند و کالیفرنیا توصیف شد. متعاقباً MJD در خانواده‌هایی از پرتغال، استرالیا، برزیل، کانادا، چین، انگلستان، فرانسه، هندوستان، اسرائیل، ایتالیا، ژاپن، اسپانیا، تایوان، و ایالات متحده یافت شده است. در اکثر جمعیت‌ها، این بیماری شایع‌ترین آتاکسی اتوزومی غالب است.

علایم و نشانه‌ها MJD به سه نوع بالینی تقسیم شده است. در MJD نوع I (نوعی اسکلروز جانبی آمیوتروفیک- پارکینسونیسم- دیستونی)، اختلالات نورولوژیک در دو دههٔ نخست زندگی ظاهر شده و شامل ضعف و اسپاستیسیتهٔ اندام‌ها و به‌ویژه اندام‌های تحتانی هستند که اغلب با دیستونی صورت، گردن، تنه، و اندام‌ها نیز همراه‌اند. کلونوس کشکک و مچ پا به‌همراه پاسخ‌های کف‌پایی اکستانسور شایع هستند. راه‌رفتن، آهسته و سفت بوده، و تکیه‌گاه بدن اندکی پهن است و فرد از سمتی به سمت دیگر تلو تلو می‌خورد؛ این نوع راه‌رفتن، در اثر اسپاستیسیته ایجاد می‌شود، و نه آتاکسی حقیقی. هیچ‌گونه تلو تلو خوردن تنه دیده نمی‌شود. اسپاستیسیته و ضعف حلق، سبب ایجاد مشکلاتی در امر تکلم و بلع می‌شوند. از نکات قابل ذکر، می‌توان به بارز بودن نیستاگموس افقی و عمودی، از بین رفتن حرکات چشم ساکادی سریع، ساکادهای دوربین و نزدیک‌بین، و اختلال در نگاه عمودی به‌سمت بالا اشاره کرد. فاسیکولاسیون‌های صورت، میوکیمی صورت، فاسیکولاسیون‌های زبان بدون آتروفی، فلج چشم، و بیرون‌زدگی چشم‌ها از تظاهرات زودرس شایع هستند.

در MJD نوع II (نوع آتاکسیک)، اختلالات مخچه‌ای حقیقی در دیس‌آرتری و راه‌رفتن و آتاکسی اندام‌ها در دهه‌های دوم تا چهارم زندگی به‌همراه اختلالات قشری- نخاعی و خارج‌هرمی یعنی اسپاستیسیته، ریژیدیته، و دیستونی آغاز می‌شوند. نوع II، شایع‌ترین شکل از MJD است. فلج چشم، اختلال در نگاه عمودی به سمت بالا، و فاسیکولاسیون‌های صورت و زبان نیز وجود دارند. MJD نوع II را می‌توان از اختلالات مشابه به‌لحاظ بالینی یعنی SCA1 و SCA2 افتراق داد.

MJD نوع III (نوع آتاکسیک- آمیوتروفیک) در دهه‌های پنجم تا هفتم زندگی و با نوعی بیماری تمام‌مخچه‌ای تظاهر می‌کند که شامل دیس‌آرتری و آتاکسی در راه‌رفتن و اندام‌ها است. اختلال حسی دیستال که حس‌های درد، لمس، ارتعاش، و تشخیص موقعیت را درگیر می‌سازد و آتروفی دیستال بارز بوده، و وجود نوروپاتی محیطی را نشان می‌دهند. رفلکس‌های تاندونی عمقی کاهش یافته یا حتی از بین می‌روند، و هیچ‌گونه یافتهٔ قشری- نخاعی یا خارج‌هرمی وجود ندارند.

میانگین سن شروع علایم در MJD، ۲۵ سالگی است. اختلالات نورولوژیک به‌طور ثابت پیشرفت کرده و ظرف مدت

۱۵ سال از آغاز بیماری، سبب مرگ ناشی از ناتوانی می‌شوند (به‌ویژه در بیماران مبتلا به بیماری نوع I و II). بیماران مبتلا معمولاً عملکرد ذهنی کامل خود را حفظ می‌کنند.

یافته‌های عمدهٔ آسیب‌شناختی، شامل از بین رفتن نورون‌ها و جایگزین شدن گلیاها به‌درجات متغیر در جسم پینه‌ای و از بین رفتن شدید نورون‌ها در بخش متراکم از جسم سیاه هستند. از بین رفتن نورون‌ها به‌میزان متوسط در هستهٔ دندانه‌دار مخچه و نیز در هستهٔ قرمز رخ می‌دهد. از بین رفتن سلول‌های پورکنژ و سلول‌های گرانولی، در قشر مخچه دیده می‌شود. از بین رفتن سلول‌ها در هستهٔ دندانه‌دار و نیز در هسته‌های حرکتی اعصاب جمجمه‌ای رخ می‌دهد. سالم ماندن زیتون‌های تحتانی، MJD را از سایر آتاکسی‌های عمدتاً ارثی افتراق می‌دهد.

ملاحظات ژنتیک

محل ژن MJD، 14q24.3-q32 است. بسط‌های ناپایدار تکرار CAG در ژن MJD رمزگردان نوعی پروتئین حاوی پلی‌گلوتامین به‌نام آتاکسین-۳، یا MJD- آتاکسین وجود دارند. پایین‌تر بودن سن آغاز بیماری، با طولانی‌تر بودن تکرارها مرتبط است. آلل‌های افراد طبیعی دارای ۱۲ تا ۳۷ تکرار CAG هستند، درحالی‌که آلل‌های MJD، ۶۰-۸۴ تکرار CAG دارند. تجمعات حاوی پلی‌گلوتامین از آتاکسین-۳ (MJD- آتاکسین) در آن دسته از هسته‌های نورونی که دچار اضمحلال می‌شوند، گزارش شده است. MJD- آتاکسین، رمزگردانی نوعی پروتئاز یوبی‌کوئیتین را بر عهده دارد، که به‌دلیل وجود پلی‌گلوتامین‌های بسط یافته، غیرفعال است. عملکرد پروتئوزوم مختل شده، و سبب ایجاد تغییراتی در پاکسازی پروتئین‌ها و از بین رفتن نورون‌های مخچه می‌گردد.

SCA6

غربالگری ژنومی برای یافتن تکرارهای CAG در سایر خانواده‌های مبتلا به آتاکسی اتوزومی غالب و اختلال حسی در ارتعاش و حس عمقی، به کشف جایگاه دیگری منجر شده است. نکتهٔ جالب توجه آن است که جهش‌های مختلف در یک ژن واحد برای زیرواحد α_{1A} از کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ (CACNLIA4؛ که ژن *CACNA1A* نیز نامیده می‌شود) در 19p13، سبب ایجاد اختلالات بالینی متفاوتی می‌گردد. بسط‌های تکرار CAG (۲۱-۲۷ در بیماران؛ ۱۶-۴ سه‌گانه در افراد سالم) سبب آتاکسی پیشرونده با آغاز دیررس به‌همراه اضمحلال مخچه می‌شوند. جهش‌های بدمعنی در این ژن، سبب ایجاد میگرن همی‌پلژیک خانوادگی می‌گردند. جهش‌های بی‌معنی منجر به خاتمهٔ ساخت پروتئین فرآوردهٔ ژنی، سبب ایجاد آتاکسی مخچه‌ای حمله‌ای ارثی یا EA می‌شود. برخی از بیماران دچار میگرن همی‌پلژیک خانوادگی، دچار آتاکسی پیشرونده شده و به آتروفی مخچه نیز مبتلا هستند.

SCA7

این اختلال به‌دلیل وجود اضمحلال رنگدانه‌ای شبکیه، از تمامی SCAهای دیگر افتراق داده می‌شود. اختلالات بینایی مربوطه، نخست به‌صورت کوررنگی آبی- زرد تظاهر کرده و به‌سمت نابینایی کامل همراه با اضمحلال ماکولا پیشرفت می‌کنند. SCA7 از تقریباً تمامی جنبه‌های دیگر، به SCAهای دیگر شباهت دارد که در آنها، آتاکسی با یافته‌های غیر مخچه‌ای گوناگونی از جمله فلج چشم و پاسخ‌های کف‌پایی اکستانسور همراه است. نقص ژنتیک مربوطه، نوعی تکرار CAG بسط یافته در ژن SCA7 در جایگاه 3p14-p21.1 است. تعداد تکرار بسط یافته در SCA7، بسیار متغیر است. به‌همین ترتیب، شدت یافته‌های بالینی نیز از اصولاً بدون علامت تا علایم خفیف با آغاز دیررس تا بیماری شدید و تهاجمی در دوران کودکی با پیشرفت سریع متغیر است. پیش‌بینی چشمگیر گزارش شده است (به‌ویژه با انتقال از سمت پدری). پروتئین این بیماری یعنی همان آتاکسین-۷، در هسته‌های نورون‌های مبتلا تجمع می‌یابد؛ همین امر درمورد SCA1 و SCA3/MJD نیز گزارش شده است.

SCA8

این شکل از آتاکسی، در اثر نوعی بسط تکرار CTG در ناحیه‌ای ترجمه‌نشده از یک ژن واقع بر روی کروموزوم 13q21 ایجاد می‌شود. در انتقال این بیماری، سوگیری قابل‌ملاحظه‌ای از سمت مادری وجود داشته، که احتمالاً بیانگر کاهش تعداد تکرار در حین اسپرماتوژنز است. این جهش فاقد قدرت نفوذ کامل است. علایم بیماری شامل دیس‌آرتری با پیشرفت آهسته و آتاکسی در راه‌رفتن هستند که در حوالی سن ۴۰ سالگی (با دامنه‌ای از ۲۰ تا ۶۵ سالگی) آغاز می‌شوند. از سایر علایم می‌توان به نیستاگموس، اسپاستیسیتهٔ اندام تحتانی، و کاهش حس ارتعاش اشاره کرد. افرادی که به شکل شدید این بیماری

مبتلا می‌شوند، تا دههٔ چهارم تا ششم زندگی زمین‌گیر می‌شوند. در MRI، آتروفی مخچه دیده می‌شود. سازوکار این بیماری می‌تواند نوعی اثر «توکسیک» غالب باشد که در سطح RNA رخ می‌دهد، و همین رویداد در دیستروفی میوتونیک نیز دیده می‌شود.

آتروفی هستهٔ دندانه‌ای- هستهٔ قرمز- پالیدوم- لوییسین

DRPLA دارای تظاهر متغیری است که می‌تواند شامل آتاکسی پیشرونده، کُرئوآتتوز، دیستونی، تشنج، میوکلونوس، و دمانس باشد. DRPLA در اثر تکرارهای سه‌گانهٔ CAG ناپایدار در چارچوب خوانش آزاد ژنی به‌نام *آتروفین* که بر روی کروموزوم 12p12-ter واقع است، ایجاد می‌شود. در بیمارانی که بیماری‌شان زودتر آغاز می‌شود، بسط‌های طولانی‌تری یافت می‌شود. تعداد تکرارها در بیماران مبتلا به DRPLA، معادل ۴۹ و در افراد طبیعی حداکثر ۲۶ است. پیش‌بینی، در نسل‌های متوالی رخ داده، و در کودکانی که بیماری را از پدران خود به‌ارث می‌برند، بیماری زودتر آغاز شده و با افزایش تعداد تکرار CAG همراه است. در یک خانوادهٔ کاملاً شناخته‌شده در کارولینای شمالی، نوعی واریان فنوتیپی به‌نام *سندرم هاو ریور* وجود دارد که امروزه مشخص شده است در اثر جهش DRPLA ایجاد می‌شود.

آتاکسی دوره‌ای

EA نوع ۱ و ۲، دو اختلال عمدتاً ارثی هستند؛ نوع ۱ در کروموزوم 12p (نوعی ژن کانال پتاسیم) و نوع ۲ در 19p قرار دارد. بیماران مبتلا به EA-1، دچار دوره‌های کوتاهی از آتاکسی همراه با میوکیمی و نیستاگموس شده که تنها چند دقیقه به‌طول می‌انجامند. یکه‌خوردن، تغییر ناگهانی در وضعیت قرارگیری بدن، و ورزش می‌تواند سبب ایجاد این دوره‌ها شوند. استازولامید یا داروهای ضد تشنج می‌توانند نقش درمانی داشته باشند. بیماران مبتلا به EA-2 دچار دوره‌هایی از آتاکسی همراه با نیستاگموس هستند که می‌توانند چند ساعت یا چند روز به‌طول انجامند. استرس، ورزش، یا خستگی بیش از حد می‌توانند عوامل برانگیزاننده باشند. استازولامید می‌تواند نقش درمانی داشته و می‌تواند الکالوز درون‌سلولی نسبی (که توسط اسپکتروسکوپی با تشدید مغناطیسی شناسایی می‌شود) را معکوس کند. جهش‌های بی‌معنی کدون توقف، که سبب ایجاد EA-2 می‌شوند، در ژن *CACNA1A* یافت شده‌اند؛ این ژن، رمزگردانی زیرواحد α_{1A} از کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ را برعهده دارد (به مطالب قبلی در مبحث «SCA6» رجوع کنید).

آتاکسی‌های اتوزومی مغلوب

آتاکسی فردریش

آتاکسی فردریش، شایع‌ترین شکل از آتاکسی ارثی بوده، نیمی از تمامی آتاکسی‌های ارثی را تشکیل می‌دهد؛ و می‌تواند به‌شکل کلاسیک و یا به‌همراه نوعی سندرم کمبود ویتامین E ژنتیکی رخ دهد؛ این دو شکل را نمی‌توان به‌لحاظ بالینی از یکدیگر افتراق داد.

علایم و نشانه‌ها آتاکسی فردریش، قبل از سن ۲۵ سالگی و با راه‌رفتن به‌صورت تلو تلو خوردن پیشرونده، سقوط‌های مکرر، و تلو تلو خوردن تظاهر می‌کند. اندام‌های تحتانی شدیدتر از اندام‌های فوقانی درگیر می‌شوند. گهگاه، بیمار با دیس‌آرتری مراجعه می‌کند؛ به‌ندرت نیز اسکولیوز پیشرونده، تغییر شکل پا، نیستاگموس، یا کاردیوپاتی، نشانهٔ ابتدایی است.

در معاینهٔ نورولوژیک، نیستاگموس، از بین رفتن حرکات چشم ساکادی سریع، تلو تلو خوردن تنه، دیس‌آرتری، دیس‌متری، و آتاکسی حرکات تنه و اندام دیده می‌شود. پاسخ‌های کف‌پایی اکستانسور (با تونوسیتهٔ طبیعی در تنه و اندام‌ها)، عدم وجود رفلکس‌های تاندونی عمقی، و ضعف (که در بخش‌های دیستال شدیدتر از بخش‌های پروگزیمال است) معمولاً یافت می‌شوند. حس ارتعاش و حس عمقی از بین می‌رود. میانهٔ سن مرگ، ۳۵ سالگی است. پیش‌آگهی در زنان، به مراتب بهتر از مردان است.

درگیری قلبی، در ۹۰ درصد بیماران رخ می‌دهد. کاردیومگالی، هیپرتروفی متقارن، سوفل، و اختلالات هدایتی گزارش شده‌اند. عقب‌ماندگی ذهنی متوسط یا سندرم‌های روان‌پزشکی در درصد اندکی از بیماران وجود دارند. میزان بروز بالایی از دیابت قندی (۲۰ درصد) مشاهده شده و با مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتای لوزالمعده همراه است. بدشکلی‌های عضلانی- اسکلتی شایع بوده و شامل کف پای گود، پای خمیده به‌کف و با چرخش به داخل، و اسکولیوز هستند. در MRI نخاع، آتروفی دیده می‌شود (شکل ۲-۴۵۰).

محل‌های اصلی پاتولوژی عبارت‌اند از نخاع، سلول‌های عقده‌ای ریشهٔ پشتی، و اعصاب محیطی. آتروفی خفیف مخچه



شکل ۲-۴۵۰ تصویر **MRI** سهمی از مغز و نخاع یک بیمار مبتلا به آتاکسی فردریش، که و آتروفی نخاع را نشان می‌دهد.

و شکنج‌های مغزی ممکن است رخ دهد. اسکلروز و اضمحلال، عمدتاً در مسیرهای نخاعی- مخچه‌ای، مسیرهای قشری- نخاعی جانبی، و ستون‌های خلفی رخ می‌دهند. اضمحلال هسته‌های مخچه‌ای عمقی، زبانی- حلقی، واگ، و زیرزبانی گزارش شده‌اند. قشر مغز به‌لحاظ بافت‌شناختی طبیعی است، به استثنای از بین رفتن سلول‌های بتز در شکنج‌های پیش‌مرکزی. اعصاب محیطی به‌شدت درگیر بوده، و رشته‌های میلین‌دار بزرگ از بین می‌روند. پاتولوژی قلبی شامل هیپرتروفی میوسیتی و فیبروز، دیسپلازی رشته‌ای- عضلانی عروقی کانونی همراه با رسوب مواد PAS- مثبت (پریودیک اسید- شیف- مثبت) در زیر انتیما یا در مدیا، میوسیتوپاتی همراه با هسته‌های پلئومورفیک غیرطبیعی، و اضمحلال کانونی اعصاب و عقده‌های قلبی است.

ملاحظات ژنتیک

شکل کلاسیک آتاکسی فردریش، از جایگاه 9q13-q21.1 نشأت گرفته، ژن جهش‌یافتهٔ آن یعنی *فراتاکسین*، حاوی تکرارهای سه‌گانهٔ GAA بسط یافته در اینترون نخست است. در بیش از ۹۵ درصد بیماران، هُموزیگوزیته برای تکرارهای GAA بسط یافته وجود دارد. افراد طبیعی دارای ۲۲-۷ تکرار GAA، و بیماران مبتلا دارای ۹۰۰-۲۰۰ تکرار GAA هستند. نوعی سندرم بالینی متفاوت‌تر در افراد هتروزیگوت مرکب گزارش شده است که دارای یک کپی از بسط GAA و یک کپی از جهش نقطه‌ای در ژن فراتاکسین هستند. هنگامی که این جهش نقطه‌ای، در ناحیه‌ای از ژن واقع است که نیمهٔ انتهای آمینی فراتاکسین را رمزگردانی می‌کند، فنوتیپ حاصله خفیف‌تر بوده، و اغلب شامل راه‌رفتن اسپاستیک، رفلکس‌های حفظ شده یا تشدید یافته، عدم وجود دیس‌آرتری، و آتاکسی خفیف یا عدم وجود آتاکسی است.

در بیماران مبتلا به آتاکسی فردریش، سطوح mRNA *فراتاکسین* در مقایسه با حاملان و افراد غیرخویشاوند، بسیار پایین بوده یا صفر است؛ بنابراین، به‌نظر می‌رسد که این بیماری در اثر ازبین‌رفتن بیان پروتئین فراتاکسین ایجاد می‌شود. فراتاکسین نوعی پروتئین دخیل در هومئوستاز آهن است. تجمع آهن در میتوکندری به‌دلیل از بین رفتن ناقل آهن رمزگردانی شده توسط ژن *فراتاکسین* جهش‌یافته، سبب تولید آهن درون‌میتوکندریایی اکسیده می‌شود. آهن اکسیدهٔ اضافی نیز به نوبهٔ خود سبب اکسیداسیون اجزای سلولی و آسیب سلولی برگشت‌ناپذیر می‌شود.

دو شکل از آتاکسی ارثی همراه با اختلالاتی در واکنش‌های متقابل میان ویتامین E (آلفا- توکوفرول) و لیپوپروتئین بسیار کم‌چگال (VLDL) توصیف شده‌اند، که عبارت‌اند از آبتالیپوپروتئینمی (سندرم باسن- کورنزویگ) و آتاکسی همراه با کمبود ویتامین E (AVDE). آبتالیپوپروتئینمی در اثر جهش‌هایی در ژن رمزگردان زیرواحد بزرگ‌تر پروتئین انتقال‌دهندهٔ تری‌گلیسرید میکروزومی (MTP) ایجاد می‌شود. اختلالات ایجادشده در MTP، سبب مختل‌شدن تشکیل VLDL و ترشح آن در کبد می‌شوند. این اختلال، سبب کاهش تحویل ویتامین E به بافت‌ها و ازجمله به دستگاه عصبی مرکزی و محیطی می‌گردد، زیرا VLDL، مولکول ناقل ویتامین E و سایر جایگزین‌های محلول در چربی آن قلمداد می‌شود. AVED، در اثر جهش‌هایی در ژن رمزگردان پروتئین انتقال‌دهندهٔ آلفا- توکوفرول (α-TTP) ایجاد می‌گردد. توانایی این بیماران برای متصل کردن ویتامین E به VLDL تولید شده و ترشح شده توسط کبد، مختل بوده، و لذا این بیماران دچار کمبود ویتامین E در بافت‌های محیطی می‌شوند. بنابراین، چه عدم وجود VLDL (آبتالیپوپروتئینمی) و چه اختلال در اتصال ویتامین E به VLDL (AVED) سبب ایجاد نوعی سندرم آتاکسیک می‌شود. در اینجا نیز وجود نوعی طبقه‌بندی ژنوتیپی برای تقسیم شکل‌های

گوناگون سندرم بیماری فردریش (که ممکن است به لحاظ بالینی غیرقابل افتراق از یکدیگر باشند) ضروری است.

آتاکسی تلانژیکتازی • *علایم و نشانه‌ها* بیماران مبتلا به آتاکسی تلانژیکتازی (AT) در نخستین دههٔ زندگی و با ضایعات تلانژیکتازی پیشرونده تظاهر می‌کنند که با اختلالاتی در عملکرد مخچه و نیستاگموس همراه هستند. تظاهرات نورولوژیک، با تظاهرات نورولوژیک مشاهده شده در بیماری فردریش مطابقت داشته، و لذا این بیماری باید در زمرهٔ تشخیص‌های افتراقی قرار گیرد. در این میان ممکن است آتاکسی تنه و اندام، دیس‌آرتری، پاسخ‌های کف‌پایی اکستانسور، حرکات ناگهانی میوکلونیک، عدم وجود رفلکس‌ها، و اختلالات حسی دیستال نیز ایجاد شوند. میزان بروز بالایی از عفونت‌های ریوی راجعه و نئوپلاسم‌های دستگاه لنفاتیک و رتیکولواندوتلیال در بیماران مبتلا به AT دیده می‌شود. هیپوپلازی تیموس همراه با نقص ایمنی سلولی و هومورال (IgA و IgG2)، پیری زودرس، و اختلالات درون‌ریز مانند دیابت قندی نوع ۱ نیز گزارش شده‌اند. میزان بروز لنفوم، بیماری هوجکین، لوکمی‌های حاد سلول T، و سرطان پستان نیز در این بیماران افزایش می‌یابد.

بارزترین تغییرات نوروپاتولوژیک، شامل از بین رفتن سلول‌های پورکنژ، گرانولی، و سبدی در قشر مخچه به‌همراه از بین رفتن نورون‌های واقع در هسته‌های عمقی مخچه هستند. ممکن است نورون‌های زیتون‌های تحتانی بصل‌النخاع نیز از بین بروند. نورون‌های شاخ قدامی نخاع و سلول‌های عقده‌ای ریشهٔ پشتی نیز از بین می‌روند، که با میلین‌زدایی ستون خلفی نخاع همراه است. ثابت‌ترین اختلال در دستگاه لنفوئید، عبارت است از عدم وجود غدهٔ تیموس یا نمو ناقص آن.

ملاحظات ژنتیک



ژن مربوط به AT (ژن *ATM*)، پروتئینی را رمزگردانی می‌کند که به چندین فسفاتیدیل‌اینوزیتول-′۳-کینازهای پستانداران و مخمرها شباهت داشته و در انتقال پیام میتوژنی، نوترکیبی میوزی، و کنترل چرخهٔ سلولی نقش دارد. اختلال در ترمیم DNA در فیبروبلاست‌های AT مواجهه یافته با نور ماورای بنفش، مشاهده شده است. کشف *ATM* امکان تشخیص زودهنگام و شناسایی آن دسته از افراد هتروزیگوت را امکان‌پذیر می‌سازد که در معرض خطر ابتلا به سرطان (مانند سرطان پستان) قرار دارند.

آتاکسی‌های میتوکندریایی

سندرم‌های نخاعی- مخچه‌ای ناشی از جهش‌هایی در DNA میتوکندریایی (mtDNA) شناسایی شده‌اند. امروزه، ۳۰ جهش نقطه‌ای بیماریزا در mtDNA و ۶۰ نوع حذف مختلف در mtDNA شناخته شده‌اند که چندین مورد از آنها، سبب ایجاد آتاکسی شده یا با آتاکسی همراه هستند (فصل ۴۶۲e).

درمان اختلالات آتاکسیک

مهم‌ترین هدف در درمان بیماران مبتلا به آتاکسی، همانا شناسایی بیماری‌های قابل‌درمان است. ضایعات توده‌ای باید به‌موقع تشخیص داده شده و به‌نحو مناسب درمان شوند. اختلالات پارانئوپلاستیک را در اغلب موارد می‌توان با استفاده از الگوهای بالینی بیماری‌ای که ایجاد می‌کنند، اندازه‌گیری خود- آنتی‌بادی‌های اختصاصی، و یافتن سرطان اولیه شناسایی کرد؛ این اختلالات اغلب نسبت به درمان مقاوم هستند، ولی برخی بیماران به‌دنبال برداشتن تومور یا ایمنی‌درمانی بهبود می‌یابند (فصل ۱۲۲). آتاکسی همراه با آنتی‌بادی‌های ضدگلیادین و انتروپاتی حساس به گلوتن، ممکن است با تجویز رژیم غذایی بدون گلوتن بهبود یابد. سندرم‌های سوء جذبی که سبب کمبود ویتامین E می‌شوند، ممکن است موجب آتاکسی گردند. شکلی از آتاکسی فردریش که با کمبود ویتامین E همراه است را باید مدنظر داشت، و سطوح سرمی ویتامین E را اندازه‌گیری کرد. برای این بیماران نادر، درمان با ویتامین E توصیه می‌شود.

سطوح سرمی ویتامین B_1 و B_{12} نیز باید اندازه‌گیری شده، و ویتامین‌های مربوطه به بیمارانی که دچار کمبود سطوح آنها هستند تجویز شود. هیپوتیروئیدیسم به‌سهولت درمان می‌شود. در بیماران دچار آتاکسی پیشرونده و سایر علایم تابس دورسالیس، مایع مغزی- نخاعی باید از نظر عفونت سیفیلیس بررسی شود. به‌همین ترتیب، عیار آنتی‌بادی برای بیماری لایم و *لژیونلا* باید اندازه‌گیری شده و درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب در بیماران دارای آنتی‌بادی مثبت انجام گیرد. آمینواسیدوپاتی‌ها، لُکودیستروفی‌ها، اختلالات

چرخهٔ اوره، و انسفالومیوپاتی‌های میتوکندریایی می‌توانند سبب ایجاد آتاکسی شده، و برخی درمان‌های متابولیک یا رژیم‌های غذایی برای این اختلالات در دسترس هستند. اثرات مضر فنی‌توئین و الکل بر روی مخچه کاملاً شناخته شده بوده، و بیماران مبتلا به آتاکسی به هر دلیل، باید از مصرف این دو ماده بپرهیزند.

هیچ‌گونه درمان اثبات‌شده‌ای برای هیچ‌یک از آتاکسی‌های اتوزومی غالب (SCA1 تا SCA36) وجود ندارد. شواهدی مقدماتی وجود دارد که نشان می‌دهد ایدِبنون، که نوعی مادهٔ از بین برندهٔ رادیکال‌های آزاد است، می‌تواند سبب بهبود هیپرتروفی میوکارد در بیماران مبتلا به آتاکسی فردریش کلاسیک شود، مع‌هذا، در حال حاضر هیچ‌گونه شواهدی وجود ندارد که این ماده بتواند سبب بهبود عملکرد نورولوژیک شود. نتایج یک مطالعهٔ مقدماتی کوچک بر روی جمعیت مختلطی از بیماران مبتلا به آتاکسی‌های ارثی مختلف، این احتمال را مطرح کرد که نوعی آنتاگونیست گلوتامات به نام ریلوزول، ممکن است بتوان اثرات مفید اندکی داشته باشد. شلاته‌کننده‌های آهن و داروهای آنتی‌اکسیدان، بالقوه در بیماران مبتلا به بیماری فردریش مضر هستند، زیرا ممکن است سبب آسیب‌دیدن عضلهٔ قلب شوند. استازولامید می‌تواند طول مدت علایم آتاکسی دوره‌ای را کاهش دهد. در حال حاضر، شناسایی ژنوتیپ فرد در معرض خطر، به‌همراه مشاورهٔ خانوادگی و ژنتیک مناسب، می‌تواند سبب کاهش میزان بروز این سندرم‌های مخچه‌ای در نسل‌های بعدی شود (فصل ۸۴).

آزمایشگاه‌های تشخیصی ژنتیک

1. Baylor College of Medicine; Houston, Texas, 1-713-798-6522
   http://www.bcm.edu/genetics/index.cfm?pmid=21387
2. GeneDx
   http://www.genedx.com
3. Transgenomic, 1-877-274-9432
   http://www.transgenomic.com/labs/neurology

ملاحظات جهانی



آتاکسی‌های همراه با توارث میتوکندریایی، وابسته به کروموزوم X، اتوزومی غالب، و اتوزومی مغلوب، در سرتاسر جهان یافت می‌شوند. بیماری ماچادو- جوزف (SCA3) (اتوزومی غالب) و آتاکسی فردریش (اتوزومی مغلوب)، شایع‌ترین انواع در اکثر جمعیت‌ها هستند. نشانگرهای ژنتیک امروزه به‌صورت تجاری در دسترس هستند تا بتوانند جهش ژنتیکی مورد نظر را دقیقاً شناسایی کنند تا هم تشخیص صحیح صورت انجام شود و هم در تنظیم خانواده مورد استفاده قرار گیرد. شناسایی زودهنگام بیماری پیش‌بالینی بدون‌علامت می‌تواند سبب کاهش یا حذف شکل ارثی آتاکسی در برخی خانواده‌ها در سرتاسر جهان شود.

۴۵۱e آتاکسی‌های نخاعی- مخچه‌ای

Roger N. Rosenberg

این فصل صرفاً دیجیتالی بوده، و در DVD همراه با این کتاب و نیز در پایگاه اینترنتی Access Medicin/Harrison's Online، و در کتاب الکترونیکی و ویراست‌های «app» از نوزدهمین ویراست اصول طب داخلی هاریسون قابل دسترس است.

آتاکسی‌های همراه با توارث میتوکندریایی، وابسته به کروموزوم X، اتوزومی غالب، و اتوزومی مغلوب، در سرتاسر جهان یافت می‌شوند. بیماری ماچادو- جوزف (SCA3) (اتوزومی غالب) و آتاکسی فردریش (اتوزومی مغلوب)، شایع‌ترین انواع آتاکسی ارثی در اکثر جمعیت‌ها هستند. نشانگرهای ژنتیک امروزه به‌صورت تجاری در دسترس هستند تا بتوانند حاملان در معرض خطر را در خانواده‌های‌شان شناسایی کنند، که این خود می‌تواند به شناسایی دقیق جهش ژنتیکی مورد نظر منجر شده و تنظیم خانواده را نیز امکان‌پذیر سازد. شناسایی حاملان جهش مثبت همراه با تنظیم خانواده، سبب شناسایی زودهنگام بیماری پیش‌بالینی بدون‌علامت یا کاهش یا حذف شکل ارثی آتاکسی در برخی خانواده‌های خاص در سرتاسر جهان شود.

۴۵۲ اسکلروز جانبی آمیوتروفیک و سایر بیماری‌های نورون حرکتی

Robert H. Brown, Jr.

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)، شایع‌ترین شکل بیماری نورون حرکتی پیشرونده بوده، و نمونهٔ بارزی است از یک بیماری اضمحلال عصبی، و قطعاً می‌توان آن را ویرانگرترین بیماری اضمحلال عصبی دانست.

آسیب‌شناسی

شاه‌علامت آسیب‌شناختی اختلالات اضمحلالی نورون حرکتی، عبارت است از مرگ نورون‌های حرکتی تحتانی (شامل سلول‌های شاخ قدامی در نخاع و همتاهای‌شان در ساقهٔ مغزی که عصب‌رسانی عضلات بولبار را برعهده دارند)، و نورون‌های حرکتی فوقانی یا قشری- نخاعی (که از لایهٔ پنجم قشر حرکتی نشأت گرفته و از طریق مسیر هرمی نزول می‌کنند تا چه به‌صورت مستقیم و چه به‌صورت غیر مستقیم از طریق نورون‌های بینابینی، با نورون‌های حرکتی تحتانی سیناپس کنند) (فصل ۳۰). اگرچه ALS در ابتدا می‌تواند سبب از بین رفتن انتخابی عملکرد فقط در نورون‌های حرکتی فوقانی یا تحتانی شود، ولی در نهایت سبب از بین رفتن پیشروندهٔ هر دو دسته نورون حرکتی مذکور می‌شود. در حقیقت، در غیاب درگیری آشکار هر دو نوع نورون حرکتی، تشخیص ALS زیر سؤال می‌رود. در گروهی از بیماران، ALS به‌طور هم‌زمان با دمانس پیشانی- گیجگاهی ایجاد می‌شود (فصل ۴۴۸)؛ در چنین مواردی، نورون‌های قشری پیشانی- گیجگاهی دچار اضمحلال شده و در نتیجه آتروفی قشر مغز رخ می‌دهد.

سایر بیماری‌های نورون حرکتی، فقط زیرمجموعه‌های خاصی از نورون‌های حرکتی را مبتلا می‌سازند (جداول ۱-۴۵۲ و ۲-۴۵۲). بنابراین، در فلج بولبار و آتروفی عضلانی نخاعی (SMA؛ که *آتروفی عضلانی پیشرونده* نیز نامیده می‌شود)، به‌ترتیب نورون‌های حرکتی تحتانی ساقهٔ مغزی و نخاع هستند که شدیدترین درگیری را دارند. در نقطهٔ مقابل، فلج بولبار کاذب، اسکلروز جانبی اولیه (PLS)، و پاراپلژی اسپاستیک خانوادگی (FSP) تنها بر آن دسته از نورون‌های حرکتی فوقانی اثر می‌گذارند که عصب‌دهی ساقهٔ مغزی و نخاع را برعهده دارند.

در هر یک از این بیماری‌ها، نورون‌های حرکتی مبتلا، چروکیده می‌شوند، که اغلب با تجمع لیپید رنگدانه‌دار (لیپوفوشین) همراه است که به‌طور طبیعی با افزایش سن در داخل این سلول‌ها تشکیل می‌شود. در ALS، اسکلت سلولی نورون حرکتی معمولاً در همان اوایل بیماری مبتلا می‌شود. بزرگ‌شدگی‌های کانونی به‌وفور در آکسون‌های حرکتی پروگزیمال مشاهده می‌شوند؛ به‌لحاظ فراساختاری، این ساختمان‌های «کره‌ای- شکل» از تجمعاتی از رشته‌های عصبی و پروتئین‌های دیگر تشکیل یافته‌اند. نکتهٔ شایع در هر دو نوع تک‌گیر و خانوادگی از ALS، آن است که در نورون‌های مبتلا، تجمعات یوبی‌کوئیتین- مثبت یافت می‌شوند، که معمولاً با پروتئین TDP43 نیز همراه‌اند (ادامهٔ مطلب را ببینید). تکثیر آستروگلیا و میکروگلیا نیز دیده می‌شود که به‌طور غیر قابل اجتناب در تمامی فرآیندهای اضمحلالی در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) وجود دارد.

مرگ نورون‌های حرکتی محیطی در ساقهٔ مغزی و نخاع، سبب عصب‌زدایی و متعاقباً آتروفی رشته‌های عضلانی مربوطه می‌شود. شواهد بافتی- شیمیایی و الکتروفیزیولوژیک، نشان می‌دهند که در مراحل اولیهٔ بیماری، عضلهٔ عصب‌زدایی شده می‌تواند از طریق جوانه زدن پایانه‌های عصب حرکتی دیستال مجاور، مجدداً عصب‌دهی شود، هرچند که میزان عصب‌دهی مجدد در این بیماری، بسیار کمتر از میزان آن در اکثر اختلالات دیگری است که نورون‌های حرکتی را درگیر می‌سازند (مانند پولیومیلیت، نوروپاتی محیطی). با پیشرفت عصب‌زدایی، آتروفی عضلانی به‌سهولت در بیوپسی عضله و در معاینهٔ بالینی دیده می‌شود. این همان مبنای عبارت *آمیوتروفی* است. از بین رفتن نورون‌های حرکتی قشری سبب باریک شدن آن دسته از

جدول ۱-۴۵۲ اتیولوژی اختلالات نورون حرکتی

دستهٔ تشخیصی	بررسی
ضایعات ساختمانی تومورهای پاراساژیتال یا سوراخ بزرگ اسپوندیلولیز گردنی ناهنجاری کیاری در سیرنکس ناهنجاری شریانی- وریدی نخاع	اسکن MRI از سر (و از جمله سوراخ بزرگ و ستون فقرات گردنی)
عفونت‌ها باکتریایی- کزاز، لایم ویروسی- پولیومیلیت، هرپس زوستر رتروویروسی- میلوپاتی	بررسی و کشت CSF عیار لایم آنتی‌بادی ضد ویروسی عیار HTLV-1
مسمومیت‌ها، عوامل فیزیکی توکسین‌ها- سرب، آلومینیوم، غیره داروها- استریکنین، فنی‌توئین مدار کوتاه الکتریکی، پرتوتابی اشعهٔ ایکس	ادرار ۲۴ ساعته از نظر وجود فلزات سنگین سطح سرمی سرب
سازوکارهای ایمونولوژیک دیس کرازی‌های پلاسما- سل پلی‌رادیکولوپاتی خود- ایمنی نوروپاتی حرکتی همراه با بلوک هدایتی پارانئوپلاستیک پاراکارسینوماتو	شمارش کامل سلول‌های خون[a] سرعت رسوب گلبولی[a] پروتئین تام[a] آنتی‌بادی‌های ضد GM1 [a]، آنتی‌بادی ضد Hu اسکن MRI، بیوپسی از مغز استخوان
متابولیک هیپوگلیسمی هیپرپاراتیروئیدیسم هیپرتیروئیدیسم کمبود فولات، ویتامین B_{12}، ویتامین E سوء جذب کمبود مس، روی اختلال عملکرد میتوکندریایی	 قند خون ناشتا[a] تست‌های بیوشیمایی روتین و از جمله کلسیم[a]، PTH عملکرد تیروئید[a] ویتامین B_{12}، ویتامین E، فولات[a] چربی مدفوع ۲۴ ساعته، کاروتن، زمان پروترومبین روی، مس در سرم[a] آمونیاک، پیرووات، لاکتات ناشتا، mtDNA را هم مد نظر داشته باشید
هیپرلیپیدمی	الکتروفورز لیپیدها
هیپرگلیسینوری	اسیدهای آمینهٔ ادرار و سرم اسیدهای آمینهٔ CSF
اختلالات ارثی سوپراکسید دیسموتاز TDP43 FUS/TLS نقص در گیرندهٔ آندروژن (بیماری کندی) کمبود هگزوزامینیداز کمبود آلفا- گلوکوزیداز دوران شیرخوارگی (بیماری پومپه)	DNA گلبول سفید برای تحلیل جهش‌ها

[a] باید در تمامی موارد تهیه شود.

علایم اختصاری: CSF، مایع مغزی- نخاعی؛ FUS/TLS، الحاق شده در سارکوم/ جابجا شده در لیپوسارکوم؛ HTLV-1، ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی؛ PTH، پاراتیروئید؛ WBC، گلبول سفید خون.

جدول ۲-۴۵۲ بیماری‌های نورون حرکتی تک‌گیر

مزمن	دسته
نورون حرکتی فوقانی و تحتانی	اسکلروز جانبی آمیوتروفیک
عمدتاً نورون حرکتی فوقانی	اسکلروز جانبی اولیه
عمدتاً نورون حرکتی تحتانی	نوروپاتی حرکتی چندکانونی همراه با بلوک هدایتی
	نوروپاتی حرکتی همراه با پاراپروتئینمی یا سرطان
	نوروپاتی‌های محیطی عمدتاً حرکتی
غیره	
همراه با سایر اختلالات اضمحلال عصبی	
اختلالات نورون حرکتی ثانویه (جدول ۱-۴۵۲ را ببینید)	
حاد	
پولیومیلیت	
هرپس زوستر	
ویروس کوکساکی	
ویروس نیل غربی	

مسیرهای قشری- نخاعی می‌شود که از طریق کپسول داخلی (شکل ۱-۴۵۲) و ساقهٔ مغزی طی مسیر کرده تا به ستون‌های مادهٔ سفید قدامی و جانبی نخاع برسند. از بین رفتن رشته‌ها در ستون‌های جانبی و گلیوز حاصله در رشته‌های نازک، سبب ایجاد نوعی سفتی خاص (*اسکلروز جانبی*) می‌شود. یک ویژگی بارز این بیماری، همانا انتخابی بودن مرگ سلولی نورون‌ها است. در زیر میکروسکوپ نوری، دیده می‌شود که کل دستگاه حسی، یعنی همان سازوکارهای تنظیمی برای کنترل و هماهنگی حرکت، سالم باقی مانده است. به‌جز در موارد دمانس پیشانی- گیجگاهی، بخش‌هایی از مغز که وجودشان برای پردازش شناختی لازم است نیز سالم باقی می‌مانند. مع‌هذا، در رنگ‌آمیزی ایمونولوژیک، دیده می‌شود که نورون‌های حاوی یوبی‌کوئیتین (که از نشانگرهای اضمحلال است) نیز در سیستم‌های غیر حرکتی یافت می‌شود. به‌علاوه، مطالعات انجام شده بر روی متابولیسم گلوکز در این بیماری نیز نشان می‌دهند نوعی اختلال عملکرد نورونی در خارج از دستگاه حرکتی وجود دارد. در داخل دستگاه حرکتی، درگیری تا حدی به صورت انتخابی رخ می‌دهد. بنابراین، نورون‌های حرکتی مورد نیاز برای حرکت چشم و نیز نورون‌های پاراسمپاتیک موجود در نخاع خاجی (هستهٔ اونوفرووویکز، یا اونوف) که عصب‌دهی اسفنکترهای روده و مثانه را برعهده دارند، سالم باقی می‌مانند.

تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی ALS، تا حدی به این نکته بستگی دارد که آیا نورون‌های قشری- نخاعی عمدتاً درگیر هستند یا نورون‌های حرکتی تحتانی در ساقهٔ مغزی و نخاع. در اختلال عملکرد نورون حرکتی تحتانی و عصب‌زدایی زودرس، معمولاً نخستین نشانهٔ بیماری عبارت است از ضعف نامتقارن که به‌صورت تدریجی ایجاد می‌شود و معمولاً ابتدا در بخش دیستال یکی از اندام‌ها مشهود است. اگر شرح حال دقیقی گرفته شود، در اغلب موارد مشخص می‌گردد که اخیراً گرفتگی‌های عضلانی همراه با حرکات ارادی به‌ویژه در ساعات اولیهٔ صبح (مثلاً در هنگام انجام حرکات کششی در بستر) نیز ایجاد می‌شده‌اند. ضعف ناشی از عصب‌زدایی، با آتروفی و تحلیل رفتن پیشروندهٔ عضلات، و به‌ویژه در اوایل بیماری، با پرش‌های خودبخود واحدهای عضلانی یا فاسیکولاسیون همراه است. در دست‌ها، ضعف اکستانسورها در اغلب موارد بیشتر از ضعف فلکسورها است. هنگامی که عصب‌زدایی ابتدایی، عضلات بولبار را بیشتر از عضلات اندام‌ها مبتلا سازد، مشکل بیمار در ابتدای امر همانا



شکل ۱-۴۵۲ اسکلرو جانبی آمیوتروفیک. تصویر MRI محوری به‌روش T2 که از میان بطن‌های جانبی مغز گرفته شده است، افزایش غیر طبیعی شدت سیگنال را در داخل مسیرهای قشری- نخاعی نشان می‌دهد (*پیکان‌ها*). این ویژگی در MRI، بیانگر افزایش میزان آب درون مسیرهای میلین‌دار است که دچار اضمحلال والرین ثانویه به از بین رفتن نورون‌های حرکتی قشر مغز شده‌اند. این یافته به‌طور شایع در ALS دیده شده، ولی ممکن است در انسفالوپاتی ناشی از ایدز، انفارکتوس، یا سایر فرآیندهای بیماری که سبب از بین رفتن نورون‌های قشری- نخاعی به‌صورت متقارن می‌گردند نیز مشاهده شود.

مشکلاتی در جویدن، بلعیدن، و حرکات صورت و زبان خواهد بود. درگیر شدن زودهنگام عضلات تنفسی می‌تواند پیش از آنکه بیمار در هر نقطهٔ دیگری کاملاً پیشرفت کند، سبب مرگ فرد شود. اگر درگیری قشری- نخاعی شدید باشد، رفلکس‌های کشش عضلانی (حرکات ناگهانی تاندونی) افزایش یافته و در اغلب موارد، نوعی مقاومت اسپاستیک در برابر حرکات نافعال اندام‌های مبتلا وجود خواهد داشت. بیماران مبتلا به افزایش رفلکس، از سفتی عضلات شکایت دارند که در اغلب موارد، تناسبی با شدت ضعف آنان ندارد. اضمحلال رشته‌های قشری- نخاعی که به ساقهٔ مغزی عصب‌رسانی می‌کنند، سبب ایجاد دیس‌آرتری و تشدید جنبه‌های حرکتی ابراز هیجان می‌گردد، که این مورد اخیر سبب افزایش غیر ارادی گریه یا خنده می‌شود (اثر بولبار کاذب).

در عمل، هر گروه عضلانی ممکن است نخستین گروه عضلانی باشد که نشانه‌های بیماری در آن دیده می‌شود، ولی با گذشت زمان، عضلات بیشتر و بیشتری درگیر شده، تا آنکه سرانجام این اختلال به‌صورت متقارن در تمامی نواحی گسترش می‌یابد. وجه مشخصهٔ ALS آن است که صرف‌نظر از آنکه بیماری ابتدا نورون‌های حرکتی فوقانی را مبتلا ساخته باشد یا نورون‌های حرکتی تحتانی را، هر دوی این نورون‌ها سرانجام درگیر خواهند شد. حتی در مراحل انتهایی بیماری نیز عملکردهای حسی، شناختی، و روده و مثانه حفظ می‌شوند. حتی در مواردی که بیماری شدید ساقهٔ مغزی وجود دارد، حرکت چشم‌ها تا مراحل بسیار انتهایی بیماری حفظ می‌شود. همان‌طور که ذکر شد، در برخی موارد (به‌ویژه موارد خانوادگی)، ALS به‌صورت هم‌زمان با دمانس پیشانی- گیجگاهی ایجاد می‌شود که وجه مشخصهٔ آن عبارت است از اختلالات رفتاری زودرس به‌همراه علایم رفتاری بارزی که مشخصهٔ اختلال عملکرد قطعهٔ پیشانی هستند.

یکی از کمیته‌های فدراسیون جهانی نورولوژی، دستورالعمل‌های تشخیصی را برای ALS وضع کرده است. معیارهای ضروری برای مطرح شدن این تشخیص، عبارت‌اند از درگیری هم‌زمان نورون‌های حرکتی فوقانی و تحتانی به‌همراه ضعف پیشرونده و رد تمامی تشخیص‌های دیگر. اگر سه یا چهار ناحیه از نورون‌های حرکتی نواحی بولبار، گردنی، سینه‌ای، و کمری- خاجی درگیر باشند، این اختلال به‌عنوان ALS «قطعی» درجه‌بندی می‌شود؛ اگر دو ناحیه از آنها درگیر باشند، تشخیص «محتمل» بوده، و چنانچه تنها یک ناحیه درگیر باشد، تشخیص «ممکن» خواهد بود. افرادی که دچار نشانه‌های نورون حرکتی فوقانی و تحتانی پیشرونده فقط در یک ناحیه بوده و دچار جهشی در ژن رمزگردان سوپراکسید دیسموتاز (SOD1؛ ادامهٔ مطلب را ببینید) باشند، از این قاعده مستثنی هستند.

اپیدمیولوژی

این بیماری بی‌مهابا پشرونده بوده، و سبب مرگ ناشی از فلج تنفسی می‌شود؛ میانهٔ طول مدت بقا، ۳ تا ۵ سال است. گزارش‌های بسیار نادری از تثبیت روند ALS یا حتی فروکش آن وجود دارد. در اکثر جوامع، میزان بروز ALS معادل ۳-۱ در ۱۰۰۰۰۰ و میزان شیوع آن ۵-۳ در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت است. نکتهٔ جالب توجه آن است که در آمریکای شمالی و اروپای

غربی (و احتمالاً سایر نقاط جهان)، حدود ۱ مورد از هر ۱۰۰۰ مورد مرگ بزرگسالان، ناشی از ALS می‌باشد؛ طبق این یافته، پیش‌بینی می‌شود که حدود ۳۰۰۰۰۰ فرد زندهٔ مبتلا به ALS که هم‌اکنون زنده هستند، به‌دلیل این بیماری فوت خواهند کرد. در غرب اقیانوس آرام (مثلاً در نواحی خاصی از گوام یا پاپوای گینهٔ نو)، چندین کانون آندمیک با شیوع بالاتر نیز وجود دارد. در ایالات متحده و اروپا، مردان تا حدی بیشتر از زنان مبتلا می‌شوند. در مطالعات اپیدمیولوژیک، عوامل خطرسازی برای این بیماری مطرح شده‌اند، از جمله تماس با آفت‌کش‌ها و حشره‌کش‌ها، استعمال دخانیات، و در یک گزارش، خدمت در نیروهای نظامی. اگرچه ALS نوعی اختلال طاقت‌فرسای تک‌گیر است، ولی حدود ۱۰-۵ درصد موارد به‌صورت صفت اتوزومی غالب به‌ارث می‌رسند.

ALS خانوادگی

برخی از شکل‌های بیماری نورون حرکتی انتخابی، توارثی هستند (جدول ۳-۴۵۲). ALS خانوادگی (FALS)، هر دو نوع نورون‌های قشری- نخاعی و حرکتی تحتانی را درگیر می‌سازد. این بیماری صرف‌نظر از توارث آن که به‌صورت صفت اتوزومی غالب به‌ارث می‌رسد، به‌لحاظ بالینی از ALS تک‌گیر غیر قابل افتراق است. در مطالعات ژنتیک، جهش‌هایی در ژن‌های متعدد و از جمله ژن‌های رمزگردان پروتئین C9orf72 (چارچوب خوانش باز ۷۲ واقع بر روی کروموزوم ۹)، آنزیم سیتوزولی SOD1 (سوپراکسید دیسموتاز)، پروتئین‌های متصل‌شونده به RNA به‌نام TDP43 (که توسط ژن پروتئین متصل‌شونده به TAR DNA رمزگردانی می‌شود)، و FUS/TLS (الحاق شده در سارکوم/ جابجا شده در لیپوسارکوم) به‌عنوان شایع‌ترین علل FALS شناسایی شده‌اند. جهش‌های رخداده در C9orf72 مسئول ایجاد حدود ۴۵ تا ۵۰ درصد از موارد FALS و احتمالاً ۵-۴ درصد از موارد ALS تک‌گیر هستند. جهش‌های رخداده در SOD1، ۲۰ درصد دیگر از موارد FALS را تشکیل می‌دهند، درحالی‌که TDP43 و FUS/TLS هر یک مسئول ایجاد حدود ۵ درصد از موارد خانوادگی به‌شمار می‌روند. اخیراً گزارش شده است که حدود ۲-۱ درصد از موارد، در اثر جهش‌هایی در ژن‌های رمزگردان پروتئین‌های اُپتی‌نورین و پروفیلین- ۱ نیز ایجاد می‌شوند.

جهش‌های نادر در سایر ژن‌ها نیز آشکارا در ایجاد بیماری‌های شبه- ALS نقش دارند. بنابراین، نوعی اختلال حرکتی خانوادگی با توارث غالب که در برخی افراد شباهت بسیاری با فنوتیپ ALS دارد، در اثر جهش‌هایی در ژنی رخ می‌دهد که نوعی پروتئین متصل‌شونده به وزیکول را رمزگردانی می‌کند. نوعی بیماری که عمدتاً نورون حرکتی تحتانی را درگیر ساخته و با خشونت صدای زودرس ناشی از اختلال عملکرد حنجره همراه است، به جهش‌هایی در ژن رمزگردان دیناکتین که نوعی پروتئین حرکتی فرعی سلولی به‌شمار می‌رود نسبت داده شده است. جهش‌های رخداده در سِناتاکسین که نوعی هلیکاز است، سبب ایجاد شکلی از ALS می‌شوند که در اوایل دوران بزرگسالی آغاز شده و به‌آهستگی پیشرفت می‌کند. سندرم کِنِدی نیز نوعی اختلال وابسته به کروموزوم X است که در دوران بزرگسالی آغاز شده و چنانکه در ادامه شرح داده خواهد شد، می‌تواند علایم و نشانه‌های ALS را تقلید کند.

پژوهشگران با انجام تحلیل‌های ژنتیک، در حال مشخص ساختن روند بیماریزایی برخی بیماری‌های نورون حرکتی هستند که در دوران کودکی آغاز می‌شوند. برای مثال، نوعی بیماری اضمحلالی که عمدتاً نورون حرکتی فوقانی را درگیر می‌سازد و به‌آهستگی فرد مبتلا را ناتوان می‌سازد و در دههٔ نخست زندگی آغاز می‌شود، در اثر جهش‌هایی در ژنی رخ می‌دهد که یک مولکول پیام‌رسان جدید با خواص نوعی عامل تعویض گوانین را مرزگردانی می‌کند که *آلسین* نام دارد.

تشخیص افتراقی

از آنجایی‌که ALS در حال حاضر غیر قابل درمان است، رد علل بالقوه درمان‌پذیر اختلال عملکرد نورون حرکتی ضروری می‌باشد (جدول ۱-۴۵۲). این امر به‌ویژه در مواردی صدق می‌کند که به دلایل زیر، ماهیتی آتیپیک دارند: (۱) محدود بودن به نورون‌های حرکتی فوقانی یا تحتانی؛ (۲) درگیر نورون‌هایی به‌غیر از نورون‌های حرکتی؛ و (۳) وجود شواهدی دال بر بلوک هدایت نورون حرکتی در تست‌های الکتروفیزیولوژیک. فشرده شدن نخاع گردنی یا پیوستگاه گردنی- بصل‌النخاعی توسط تومورهای واقع در ناحیهٔ گردن یا سوراخ بزرگ، و یا توسط اسپوندیلولیز گردنی همراه با استئوفیت‌هایی که به‌داخل مجرای مهره برآمده می‌شوند، می‌توانند سبب ایجاد ضعف، تحلیل‌رفتگی، و فاسیکولاسیون در شباهت بسیاری به ALS دارد. فقدان درگیری اعصاب

جدول ۳-۴۵۲ بیماری‌های نورون حرکتی ژنتیک

Disease	Locus	Gene	Inheritance	Usual Onset	Gene Function	Unusual Features
I. Upper and Lower Motor Neurons (Familial ALS)						
ALS1	21q	Superoxide dismutase	AD	Adult	Protein antioxidant	
ALS2	2q	Alsin	AR	Juvenile	GEF signaling	Severe corticobulbar, corticospinal features
ALS4	9q	Senataxin	AD	Late juvenile	DNA helicase	Late childhood onset
ALS6	16p	FUS/TLS	AD	Adult	DNA, RNA binding	
ALS8	20q	Vesicle associated protein B	AD	Adult	Vesicular trafficking	
ALS9	14q	Angiogenin	AD	Adult	RNAse, angiogenesis	
ALS10	1q	TDP43	AD	Adult	DNA, RNA binding	
ALS12	10p	Optineurin	AD/AR	Adult	Attenuates NF-κB	
ALS13	12q	Ataxin-2	AD	Adult	Cytotoxic expanded CAG repeat	
ALS14	9p	Valosin-containing protein	AD	Adult	ATPase	
ALS18	17p	Profilin-1	AD	Adult	Involved in actin polymerization	
ALS19	2q	ErbB4	AD	Adult	Signaling molecule	
ALS20	12q	HNRNPA1	AD	Adult	Heteronuclear RNA binding protein	
ALS21	5q	MTR3	AD	Adult	Nuclear matrix protein	Early vocal/bulbar involvement
ALS	2p	Dynactin	AD	Adult	Axonal transport	
ALS	17q	Paraoxonases 1-3	AD	Adult	Detoxify intoxicants	
ALS	mtDNA	Cytochrome c oxidase		Adult	ATP generation	
ALS	mtDNA	tRNA-isoleucine		Adult	ATP generation	
II. Lower Motor Neurons						
Spinal muscular atrophies	5q	Survival motor neuron	AR	Infancy	RNA metabolism	
GM2-gangliosidosis						
1. Sandhoff's disease	5q	Hexosaminidase B	AR	Childhood	Ganglioside recycling	
2. AB variant	5q	GM2-activator protein	AR	Childhood	Ganglioside recycling	
3. Adult Tay-Sachs disease	15q	Hexosaminidase A	AR	Childhood	Ganglioside recycling	
X-linked spino-bulbar muscular atrophy	Xq	Androgen receptor	XR	Adult	Nuclear signaling	
III. Upper Motor Neuron (Selected FSPs)						
SPG3A	14q	Atlastin	AD	Childhood	GTPase—vesicle recycling	
SPG4	2p	Spastin	AD	Early adulthood	ATPase family—microtubule associate	Some sensory loss
SPG6	15q	NIPA1	AD	Early adulthood	Membrane transporter or receptor	Deleted in Prader-Willi, Angelman's
SPG8	8q	Strumpellin	AD	Early adulthood	Ubiquitous, spectrin-like	
SPG10	12q	Kinesin heavy chain KIF5A	AD	Second-third decade	Motor-associated protein	± Peripheral neuropathy, retardation
SPG12	19q	Reticulon 2	AD	Childhood	ER protein, interacts with spastin	
SPG13	2q	Heat shock protein 60	AD	Early adulthood	Chaperone protein	
SPG17	11q	Silver (BSCL2)	AD	Variable	Membrane protein in ER	Amyotrophy hands, feet
SPG31	2p	REEP1	AD	Early	Mitochondrial protein	Rarely, amyotrophy
SPG33	10q	ZFYVE27	AD	Adult	Interacts with spastin	Pes equinus
SPG42	3q	Acetyl-CoA-transporter	AD	Variable	Solute carrier	
SPG72	5q	REEP2	AD	Childhood	ER protein	
SPG5	8q	Cytochrome P450	AR	Variable	Degrades endogenous substances	Sensory loss
SPG7	16q	Paraplegin	AR	Variable	Mitochondrial protein	Rarely, optic atrophy, ataxia
SPG11	15q	Spatacsin	AR	Childhood	Cytosolic, ? membrane-associated	Some sensory loss, thin corpus callosum
SPG15	14q	Spastizin	AR	Childhood	Zinc finger protein	Some amyotrophy, some CNS features

جدول ۳-۴۵۲ بیماری‌های نورون حرکتی ژنتیک ـــ ادامه

Disease	Locus	Gene	Inheritance	Usual Onset	Gene Function	Unusual Features
SPG20	13q	Spartin	AR	Childhood	Endosomal trafficking protein	
SPG21	15q	Maspardin	AR	Childhood	Endosomal trafficking protein	
SPG35	16q	Fatty acid 2 hydrolase	AR	Childhood	Membrane protein	Multiple CNS features
SPG39	19p	Neuropathy target esterase	AR	Early childhood	Esterase	
SPG44	1q	Connexin 47	AR	Childhood	Gap junction protein	Possible mild CNS features
SPG46	9p	β-Glucosidase 2	AR	Childhood	Glycoside hydrolase	Thin corpus callosum, mental retardation
SPG2	Xq	Proteolipid protein	XR	Early childhood	Myelin protein	Sometimes multiple CNS features
SPG1	Xq	L1-CAM	XR	Infancy	Cell adhesion molecule	
SPG22	Xq	SLC16A2	XR	Infancy	Monocarboxylic acid transporter	
	Xq	Adrenoleukodystrophy	XR	Early adulthood	ATP binding transporter protein	Possible adrenal insufficiency, CNS inflammation
IV. ALS-Plus Syndromes						
ALS with frontotemporal dementia, Parkinson's disease	9p	C9orf72				
Amyotrophy with behavioral disorders Parkinsonism	17q	Tau protein				

جمجمه‌ای، می‌تواند در افتراق اینها از یکدیگر مفید واقع شود، هرچند برخی ضایعات واقع در ناحیهٔ سوراخ بزرگ، ممکن است عصب دوازدهم جمجمه‌ای (زیرزبانی) را تحت فشار قرار داده و موجب فلج زبان شوند. عدم وجود درد یا تغییرات حسی، طبیعی بودن عملکرد روده و مثانه، طبیعی بودن نتایج رادیوگرافی از ستون فقرات، و طبیعی بودن مایع مغزی- نخاعی، همگی به‌نفع ALS هستند. در مواردی که تردیدی دربارهٔ تشخیص وجود دارد، باید اسکن MRI و میلوگرافی با مادهٔ حاجب انجام شود تا نخاع گردنی رؤیت گردد.

یک بیماری مهم دیگر در تشخیص افتراقی ALS، عبارت است از نوروپاتی حرکتی چند- کانونی همراه با بلوک هدایتی (MMCB) که در ادامه شرح داده خواهد شد. نوعی نوروپاتی آکسونی نورون حرکتی منتشر که شبیه به ALS است نیز گاهی به‌همراه اختلالات خونی مانند لنفوم یا میلوم متعدد ایجاد می‌شود. در این شرایط بالینی، وجود جزء M در سرم باید پزشک را به‌فکر انجام بیوپسی از مغز استخوان بیاندازد. بیماری لایم (فصل ۲۱۰) نیز می‌تواند سبب ایجاد نوعی نوروپاتی آکسونی در نورون حرکتی تحتانی شود، هرچند که معمولاً با درد شدید در بخش پروگزیمال اندام و پلئوسیتوز مایع مغزی- نخاعی همراه است.

از اختلالات قابل درمان دیگری که گاهی علایم و نشانه‌های ALS را تقلید می‌کنند، می‌توان به مسمومیت با سرب و تیروتوکسیکوز اشاره کرد. علایم بالینی غیر عادی بیمار یا شرح حال اجتماعی یا شغلی وی می‌توانند پزشک را به‌فکر این اختلالات بیاندازند. اگر شرح‌حال خانوادگی بیمار مثبت باشد، باید وجود اختلالاتی را رد کرد که ژن‌های رمزگردان C9orf72، SOD1 سیستولی، TDP43، FUS/TLS، و کمبود یا نقص آلفا- گلوکوزیداز یا هگزوزآمینیداز بزرگسالان را درگیر می‌سازند (فصل ۴۳۲e). البته این اختلالات را با انجام تست‌های آزمایشگاهی مناسب به‌سهولت می‌توان شناسایی کرد. فاسیکولاسیون‌های خوش‌خیم، گهگاه مایهٔ نگرانی هستند، زیرا در نگاه، شبیه تکان‌های فاسیکولاری هستند که با اضمحلال نورون حرکتی همراه می‌باشند. عدم وجود ضعف، آتروفی، یا پدیده‌ای عصب‌زدایی در معاینهٔ الکتروفیزیولوژی، وجود ALS یا سایر بیماری‌های نورولوژیک جدی را رد می‌کند. بیمارانی که از پولیومیلیت بهبود یافته‌اند، ممکن است از بین رفتن نورون‌های

حرکتی به‌صورت تأخیری را تجربه کنند که به‌لحاظ بالینی، با ضعف پیشرونده، آتروفی، و فاسیکولاسیون تظاهر می‌کند. البته علت این امر ناشناخته بوده، ولی به‌نظر می‌رسد بیانگر آسیب قبلی نورون‌های حرکتی در حدی کمتر از حد کشنده توسط ویروس پولیو باشد (فصل ۲۲۸).

به‌ندرت، ALS به‌طور همزمان با علایمی ایجاد می‌شود که بیانگر اضمحلال عصبی گسترده‌تر هستند. بنابراین، پزشک ممکن است گاهی با بیمارانی مواجه شود که از سایر جهات شبیه بیماران مبتلا به ALS تیپیک بوده و به نوعی اختلال حرکتی پارکینسونی یا دمانس پیشانی- گیجگاهی هستند (به‌ویژه در مواردی که جهش‌های C9orf72 وجود داشته و قویاً بیانگر آن است که وقوع همزمان این دو اختلال، پیامد مستقیم جهش ژنی مورد نظر می‌باشد). به‌عنوان مثالی دیگر، آمیوتروفی بارز در افراد دارای رفتار عجیب و غریب و نوعی اختلال حرکتی دال بر پارکینسونیسم، به‌عنوان نوعی اختلال با توارث غالب توصیف شده است؛ امروزه تعداد پرشماری از چنین مواردی به جهش‌هایی نسبت می‌شوند که بیان پروتئین تائو در مغز را تغییر می‌دهند (فصل ۴۴۸). در موارد دیگر، ALS به‌طور همزمان با دمانس پیشانی- گیجگاهی بارز ایجاد می‌شود. نوعی اختلال شبه- ALS در برخی افراد مبتلا به انسفالوپاتی تروماتیک مزمن شرح داده شده است که با رسوب TDP43 و کلافه‌هایی از رشته‌های نازک عصبی در نورون‌های حرکتی همراه می‌باشد.

روند بیماریزایی

علت ایجاد ALS تک‌گیر، به‌خوبی روشن نیست. امروزه چندین سازوکار که سبب مختل شدن قابلیت زنده‌ماندن نورون‌های حرکتی می‌شوند، در موش و موش صحرایی کشف شده‌اند که القای آنها می‌تواند بیماری نورون حرکتی را با واسطهٔ تراژن‌های SOD1 و جهش‌های ناشی از ALS ایجاد کند. علل ژنتیک ALS را می‌توان به‌طور تقریبی، به سه دسته تقسیم کرد. در یک گروه، مشکل اصلی عبارت است از ناپایداری ذاتی پروتئین‌های جهش‌یافته، همراه با اختلالات بعدی در تجزیهٔ پروتئین (SOD1، یوبی‌کوئیتین-۱، یوبی‌کوئیتین-۲، و p62). در دستهٔ دوم که با بالاترین سرعت رشد همراه هستند، ژن‌های جهش‌یافتهٔ مسبب، موجب مختل شدن متابولیسم، انتقال، و پردازش RNA می‌شوند (C9orf72، TDP43، FUS). در مورد C9orf72، آسیب‌شناسی مولکولی عبارت است از بسط یک تکرار شش نوکلئوتیدی اینترونی (-GGGGCC-) به‌تعداد ۱۰۰ بار یا بیشتر، درحالی‌که تعداد طبیعی، ۳۰ تکرار است. در اینجا نیز همانند مشاهدات به عمل آمده در سایر اختلالات تکرار اینترونی مانند دیستروفی میوتونیک (فصل ۴۶۲e) و آتروفی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۸ (فصل ۴۵۰)، داده‌های موجود حکایت از آن دارند که تکرارهای اینترونی بسط یافته، سبب ایجاد تکرارهای RNA بسط یافته‌ای می‌شوند که با انباشتن عوامل رونویسی یا با ترجمهٔ پروتئین‌های غیر کانونیکی در تمامی چارچوب‌های خوانش ممکن است مسیرهای RNA بسط یافته، سبب تشکیل کانون‌های درون‌هسته‌ای و ایجاد توکسیسیته می‌گردند. TDP43 و FUS، پروتئین‌هایی چند- وظیفه‌ای هستند که به RNA و DNA متصل شده و بین هسته و سیتوپلاسم در رفت و آمد هستند و نقش‌های متعددی را در کنترل تکثیر سلولی، ترمیم و رونویسی DNA، و ترجمهٔ ژن (چه در سیتوپلاسم و چه به‌صورت کانونی در خارهای دندریتی و در پاسخ به فعالیت الکتریکی) ایفا می‌کنند. البته هنوز مشخص نیست که جهش‌های رخ‌داده در FUS/TLS چگونه سبب ایجاد مرگ سلول نورون حرکتی می‌شوند، ولی ممکن است به‌دلیل از بین رفتن عملکرد FUS/TLS در هسته و یا نوعی عملکرد توکسیک و اکتسابی پروتئین‌های جهش‌یافته در سیتوزول باشد. در گروه سوم ژن‌های ALS، مشکل اصلی عبارت است از اختلال در اسکلت سلولی آکسون و انتقال در آن (دیناکتین، پروفیلین-۱). نکتهٔ جالب توجه آن است که واریانت‌های ژن‌های دیگر (مانند EphA4) بر میزان بقا در ALS تأثیر می‌گذارند، ولی بر استعداد به ابتلای ALS بی‌تأثیرند. امروزه علاوه بر اختلالات اولیهٔ بالادست، مشخص شده است که فرآیند نهایی مرگ سلول نورونی، فرآیندی پیچیده بوده و شامل فرآیندهای سلولی متعددی است که سبب تسریع مرگ سلولی می‌شوند. برخی از این فرآیندها عبارت‌اند از توکسیسیته در تحریک‌پذیری، اختلال در انتقال آکسونی، استرس اکسیداتیو، فعال‌شدن استرس شبکهٔ آندوپلاسمی و پاسخ پروتئین تانخورده، و اختلال عملکرد میتوکندری.

نتایج مطالعات متعدد اخیر، پژوهشگران را متقاعد ساخته است که سلول‌های غیر نورونی، تأثیر مهمی بر سیر بیماری دارند (حداقل در موش‌های تراژنی ALS). یک یافتهٔ دیگر جالب توجه در اختلالات اضمحلال عصبی آن است که پروتئین‌های معیوب ناشی از اختلالات ژنی در شکل‌های

خانوادگی این بیماری‌ها، اغلب در ایجاد شکل‌های تک‌گیر از همان اختلال نقش دارند. برای مثال، جهش‌هایی در ردهٔ زایا در ژن‌های رمزگردان بتا- آمیلوئید و آلفا- سینوکلئین، سبب ایجاد شکل‌های خانوادگی از بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون می‌شوند، و اختلالات پساترجمه‌ای و غیر ارثی در این پروتئین‌ها نیز نقشی اساسی را در ایجاد بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون تک‌گیر ایفا می‌کنند. به‌همین ترتیب، گزارش‌های اخیر حکایت از آن دارند که تغییرات غیر ارثی و پساترجمه‌ای در SOD1 نقشی بیماری‌زا در ALS تک‌گیر را ایفا می‌کنند.

درمان اسکلروز جانبی امیوتروفیک

هیچ‌گونه درمانی نمی‌تواند فرآیند بیماریزای زمینه‌ای را در ALS متوقف سازد. داروی ریلوزول (۱۰۰ میلی‌گرم در روز) برای ALS به تأیید رسیده بود، زیرا سبب افزایش مختصر میزان بقا می‌شد. در یک کارآزمایی، میزان بقا در ۱۸ ماه با مصرف ریلوزول، با میزان بقا در ۱۵ ماه با مصرف دارونما یکسان بود. سازوکار این اثر، دقیقاً مشخص نشده است؛ ریلوزول ممکن است بتواند با کاهش آزادسازی گلوتامات، سبب کاهش توکسیسیتهٔ تحریک‌پذیری شود. ریلوزول معمولاً به‌خوبی تحمل می‌شود؛ تهوع، گیجی، کاهش وزن، و افزایش آنزیم‌های کبدی گهگاه رخ می‌دهند. نتایج مطالعات پاتوفیزیولوژیک انجام شده بر روی ALS ناشی از SOD1 در موش، وجود هدف‌های گوناگونی را برای درمان نشان داده‌اند؛ متعاقباً درمان‌های متعددی برای ALS در حال گذراندن کارآزمایی‌های بالینی هستند، از جمله کارآزمایی‌های تجربی بر روی مولکول‌های کوچک، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، و سرکوب ایمنی. مداخلاتی مانند اُلیگونوکلئوتیدهای ضد معنی (ASO) که سبب کاهش میزان بیان پروتئین SOD1 جهش‌یافته می‌شوند، موجب طولانی‌تر شدن بقا در موش صحرایی و موش ALS تراژنی شده و هم‌اکنون نیز برای ALS با واسطهٔ SOD1 نیز به‌مرحلهٔ کارآزمایی نزدیک شده‌اند.

در غیاب درمان اصلی برای ALS انواع گوناگونی از روش‌های کمکی نوتوانی می‌توانند کمک‌های شایانی به بیماران دچار ALS ارائه نمایند. آتل‌های افتادگی پا با از بین بردن نیاز به فلکسیون بیش از حد مفصل ران و نیز با پیشگیری از زمین خوردن ناشی از شل بودن پا، سبب آسان‌تر شدن تحرک و جابجایی بیمار می‌شوند. آتل‌های اکستانسیون انگشت می‌توانند سبب افزایش قدرت در هنگام گرفتن اجسام شوند. حمایت تنفسی می‌تواند نجات‌بخش باشد. برای بیمارانی که تمایل ندارند تحت تهویهٔ بلندمدت از طریق تراکئوستومی قرار گیرند، تهویهٔ با فشار مثبت از طریق دهان یا بینی، سبب رهایی موقت (چندهفته‌ای) از هیپرکربی و هیپوکسی می‌شود. نوعی دستگاه تنفسی (موسوم به «ابزار کمک به سرفه») که سبب ایجاد سرفهٔ مصنوعی می‌شود نیز برای برخی بیماران بسیار مفید واقع می‌شود. این ابزار برای پاکسازی راه‌های هوایی و پیشگیری از پنومونی آسپیراسیون بسیار اثربخش است. در مواردی که بیماری بولبار، مانع از جویدن و بلع طبیعی می‌شود، گاستروستومی همواره مفید بوده و سبب حفظ تغذیه و هیدراسیون طبیعی می‌شود. خوشبختانه، امروزه انواع گوناگون و فزاینده‌ای از کلام‌سازها برای تقویت کلام در موارد فلج بولبار پیشرفته وجود دارند. این کلام‌سازها، سبب تسهیل در برقراری ارتباط دهانی شده و حتی ممکن است برای استفاده از تلفن نیز کارآمد باشند.

برخلاف ALS چندین مورد از اختلالاتی که ازنظر بالینی تاحدی به ALS شباهت دارند (جداول ۱-۴۵۲ و ۳-۴۵۲)، قابل‌درمان هستند. به‌همین‌دلیل، جستجوی دقیق برای علل بیماری نورون حرکتی ثانویه الزامی است.

سایر بیماری‌های نورون حرکتی

برخی اختلالات نورون حرکتی تحتانی برگزیده

در این بیماری‌های نورون حرکتی، نورون‌های حرکتی محیطی بدون وجود شواهدی از درگیری سیستم حرکتی قشری- نخاعی، تحت‌تأثیر قرار می‌گیرند (جداول ۱-۴۵۲، ۲-۴۵۲، و ۳-۴۵۲).

آتروفی عضلانی نخاعی- بولبار وابسته به X (بیماری کندی) این بیماری، نوعی اختلال نورون حرکتی تحتانی

وابسته به X است که در آن، ضعف پیشرونده و تحلیل رفتن عضلات اندام و بولبار، در مردان و در اواسط دوران بزرگسالی آغاز شده و با عدم حساسیت به آندروژن همراه است که خود را به‌صورت ژینکوماستی و کاهش قدرت باروری نشان می‌دهد (فصل ۴۱۱). علاوه بر ژنیکوماستی که می‌تواند خفیف باشد، دو یافته که این اختلال را از ALS افتراق می‌دهند عبارت‌اند از عدم وجود نشانه‌های بیماری مسیر هرمی (اسپاستیسیته) و وجود نوروپاتی حسی خفیف در برخی بیماران. نقص مولکولی زمینه‌ای، عبارت است از یک تکرار تری‌نوکلئوتیدی بسط یافته (-CAG-) در نخستین اگزون از ژن گیرندهٔ آندروژن واقع بر روی کروموزوم X. تست DNA نیز برای این اختلال وجود دارد. به‌نظر می‌رسد رابطه‌ای معکوس میان تعداد تکرارهای -CAG- و سن شروع بیماری وجود داشته باشد.

بیماری تای- ساکس بزرگسالان پژوهشگران در چندین گزارش، نوروپاتی‌های عمدتاً حرکتی تحتانی که در دوران بزرگسالی آغاز شده و از کمبود یا نقص در آنزیم بتا- هگزوزآمینیداز (hex A) ناشی می‌شوند را شرح داده‌اند. وجه افتراق این بیماری‌ها از ALS، آن است که سرعت پیشرفت بسیار آهسته‌ای دارند؛ دیس‌آرتری و آتروفی مخچه که در رادیوگرافی مشهود است نیز می‌تواند بارز باشد. در مواردی نادر، اسپاستیسیته نیز می‌تواند وجود داشته باشد، هرچند که معمولاً وجود ندارد (فصل ۴۳۲e).

آتروفی عضلانی نخاعی SMAها، خانواده‌ای از بیماری‌های نورون حرکتی تحتانی انتخابی هستند که در سنین پایین آغاز می‌شوند. به‌رغم وجود تفاوت‌های فنوتیپی (عمدتاً در سن شروع)، اختلال مربوطه در اکثریت خانواده‌های دچار SMA، در جایگاهی واقع بر روی کروموزوم ۵ است که نوعی پروتئین مشهور بقای نورون حرکتی (به نام SMN، مخفف نورون حرکتی بقا) را رمزگردانی می‌کند و نقش مهمی را در تشکیل و انتقال کمپلکس‌های RNA از ورای غشای هسته ایفا می‌کند. وجه مشخصهٔ نوروپاتولوژیک این اختلالات، از بین رفتن نورون‌های حرکتی ضخیم به‌صورت گسترده است؛ در بیوپسی از عضله، شواهدی از آتروفی ناشی از عصب‌زدایی دیده می‌شود. چندین شکل بالینی از این اختلال وجود دارد.

SMA دوران شیرخوارگی (SMA I)، بیماری وردنیگ- هوفمان)، پایین‌ترین سن شروع و سریع‌ترین سیر کشنده را دارد؛ و در برخی موارد، حتی پیش از تولد نیز مشهود است، به‌طوری که کاهش حرکات جنین در اواخر سه‌ماههٔ سوم بارداری بر آن دلالت دارد. شیرخواران مبتلا اگرچه هشیار هستند، ولی ضعیف و شُل (هیپوتون) بوده و فاقد رفلکس‌های کشش عضلانی هستند. مرگ معمولاً در طول سال نخست زندگی رخ می‌دهد. *SMA مزمن دوران کودکی* (SMA II) کمی دیرتر و در دوران کودکی آغاز شده و سیر پیشروندهٔ آهسته‌تری دارد. *SMA دوران نوجوانی* (SMA III)، بیماری کوگلبِرگ- ولاندر) در اواخر دوران کودکی تظاهر کرده و سیری آهسته و تدریجی دارد. در این بیماری مزمن برخلاف اکثر بیماری‌های عصب‌زدا، بیشترین شدت ضعف در عضلات پروگزیمال است؛ در حقیقت، الگوی ضعف بالینی می‌تواند بیانگر نوعی میوپاتی اولیه مانند دیستروفی کمربند اندامی نیز باشد. یافته‌های حاصل از تست‌های الکتروفیزیولوژیک و بیوپسی عضله که وجود عصب‌زدایی را نشان می‌دهند، SMA III را از سندرم‌های میوپاتیک افتراق می‌دهند. هیچ‌گونه درمان اصلی برای SMA وجود ندارد، هرچند داده‌های تجربی قابل توجهی که اخیراً به‌دست آمده‌اند، حکایت از آن دارند که شاید بتواند ژن SMNای که وجود ندارد را بلافاصله پس از تولد و با استفاده از ویروس‌های آدنویی (مانند AAV9) و به‌صورت وریدی یا درون‌تکال، به نورون‌های حرکتی فرستاد.

نوروپاتی حرکتی چند- کانونی همراه با بلوک هدایتی

در این اختلال، عملکرد نورون حرکتی تحتانی به‌صورت ناحیه‌ای و مزمن، و به‌دلیل وجود بلوک‌های کانونی قابل‌ملاحظه در هدایت، مختل می‌شود. در بسیاری از موارد، عیار آنتی‌بادی‌های تک- دودمانی و چند- دودمانی علیه گانگلیوزید GM1 در سرم افزایش می‌یابد؛ پژوهشگران این فرضیه را مطرح کرده‌اند که این آنتی‌بادی‌ها سبب میلین‌زدایی انتخابی، کانونی، و اطراف گرهی در نورون‌های حرکتی می‌شوند. MMCB معمولاً با نشانه‌های قشری- نخاعی همراه نیست، و برخلاف ALS، ممکن است پاسخ چشمگیری به درمان‌هایی مانند شیمی‌درمانی یا ایمونوگلوبولین وریدی نشان دهد؛ بنابراین، در هنگام مطرح کردن تشخیص ALS، وجود MMCB حتماً باید رد شود.

سایر شکل‌های بیماری نورون حرکتی تحتانی

پژوهشگران در برخی خانواده‌های خاص، سندرم‌های دیگری را گزارش کرده‌اند که وجه مشخصهٔ آنها عبارت است از اختلال عملکرد نورون حرکتی تحتانی انتخابی با الگوی شبیه به SMA. شکل‌های نادر وابسته به X و اتوزومی غالب از SMA آشکار نیز وجود دارد. شکلی از ALS وجود دارد که در دوران نوجوانی آغاز شده و سندرم فازیو- لونده نامیده می‌شود و عمدتاً عضلاتی را درگیر می‌سازد که توسط ساقهٔ مغزی عصب‌دهی می‌شوند. مؤلفه‌ای از اختلال عملکرد نورون حرکتی تحتانی نیز در اختلالات اضمحلالی مانند بیماری ماچادو- جوزف و اضمحلال‌های مشابه زیتونی- پل مغزی- مخچه‌ای دیده می‌شود (فصل ۴۵۰).

برخی اختلالات نورون حرکتی فوقانی برگزیده

اسکلروز جانبی اولیه این بیماری بسیار نادر، به‌صورت تک‌گیر در اواسط تا اواخر دوران بزرگسالی ایجاد می‌شود. وجه مشخصهٔ بالینی PLS عبارت است از ضعف اسپاستیک و پیشروندهٔ اندام‌ها، که قبل یا بعد از دیس‌آرتری اسپاستیک و دیسفاژی رخ می‌دهد، و بر درگیری هم‌زمان مسیرهای قشری- نخاعی و قشری- بولبار حکایت دارد. فاسیکولاسیون، آمیوتروفی، و تغییرات حسی دیده نمی‌شوند؛ نه در الکترومیوگرافی و نه در بیوپسی از عضله، شواهدی از عصب‌زدایی مشاهده نمی‌گردد. در بررسی نوروپاتولوژیک، سلول‌های هرمی بزرگ به‌صورت انتخابی در شکنج پیش‌مرکزی از بین می‌روند و اضمحلال رشته‌های قشری- نخاعی و قشری- بولبار دیده می‌شود. نورون‌های حرکتی محیطی و سایر سیستم‌های نورونی، سالم باقی می‌مانند. سیر PLS، متغیر است؛ اگرچه بقای طولانی‌مدت نیز گزارش شده است، ولی سیر آن می‌تواند به‌اندازهٔ ALS تهاجمی بوده، به‌طوری که میزان بقا از هنگام آغاز بیماری تا هنگام مرگ، حدود ۳ سال باشد. PLS در اوایل سیر خود، احتمال وجود اسکلروز متعدد یا سایر بیماری‌های میلین‌زدا مانند آدرنولُکودیستروفی را به‌عنوان تشخیص‌های دیگر مطرح می‌کند (فصل ۴۵۸). نوعی میلوپاتی دال بر وجود PLS، به‌ندرت و در عفونت ناشی از رتروویروسی به‌نام HTLV-1 (ویروس لنفوتروپیک شمارهٔ ۱ سلول T انسان) دیده می‌شود (فصل ۴۵۶). سیر بالینی و انجام تست‌های آزمایشگاهی، این بیماری‌های احتمالی را از PLS افتراق خواهد داد.

پاراپلژی اسپاستیک خانوادگی FSP در شکل خالص خود، معمولاً به‌صورت نوعی صفت اتوزومی منتقل می‌شود؛ اکثر مواردی که در دوران بزرگسالی آغاز می‌شوند، به‌صورت غالب به‌ارث می‌رسند. علایم بیماری معمولاً در دههٔ سوم یا چهارم زندگی آغاز شده، و خود را به‌صورت ضعف اسپاستیک پیشرونده نشان می‌دهند که در بخش دیستال اندام‌های تحتانی آغاز می‌شوند؛ معهذا، شکل‌هایی از بیماری نیز وجود دارند که در آنها، سن آغاز بیماری به‌قدری پایین است که فلج مغزی نیز در زمرهٔ تشخیص‌های افتراقی قرار می‌گیرد. FSP معمولاً دارای بقای عمر طولانی است، شاید بدین دلیل که عملکرد تنفسی حفظ می‌شود. در اواخر سیر بیماری، ممکن است فوریت و بی‌اختیاری ادرار و گاهی بی‌اختیاری مدفوع دیده شود؛ عملکرد جنسی معمولاً حفظ می‌شود.

در شکل‌های خالص FSP، ضعف اسپاستیک اندام تحتانی اغلب با اختلالاتی در ستون خلفی (حس ارتعاش و موقعیت) و مختل شدن عملکرد روده و مثانه همراه است. برخی اعضای خانواده نیز ممکن است دچار اسپاستیسیتهٔ بدون علایم بالینی باشند.

در نقطهٔ مقابل، به‌ویژه هنگامی که FSP به‌صورت مغلوب به‌ارث می‌رسد، ممکن است شکل‌هایی پیچیده از این بیماری وجود داشته باشند که در آنها، تغییر عملکرد ستون خلفی و قشری- نخاعی، با درگیری قابل‌ملاحظهٔ سایر نواحی دستگاه عصبی و از جمله آمیوتروفی، عقب‌ماندگی ذهنی، آتروفی چشم، و نوروپاتی حسی همراه است.

در بررسی نوروپاتولوژیک در FSP، اضمحلال مسیرهای قشری- نخاعی دیده می‌شود که البته در ساقهٔ مغزی تقریباً طبیعی به‌نظر می‌رسند ولی در ترازهای پایین‌تر نخاع، آتروفی فزاینده‌ای مشاهده می‌گردد؛ در عمل، تابلوی آسیب‌شناختی همانا آکسونوپاتی دیستال (موسوم به «dying-back») در رشته‌های نورونی بلند در دستگاه عصبی مرکزی است.

در هر دو شکل ارثی غالب و مغلوب FSP، اختلالاتی در جایگاه‌هایی متعدد دیده می‌شوند (جدول ۳-۴۵۲). امروزه بیش از ۳۰ ژن FSP شناسایی شده‌اند. ژنی که بیشترین نقش را در FSP ارثی غالب دارد، *اسپاستین* است که نوعی پروتئین دارای واکنش متقابل با میکروتوبول‌ها را رمزگردانی می‌کند.

شایع‌ترین شکل غالب که در دوران کودکی آغاز می‌شود، در اثر جهش‌هایی در ژن *آتلاستین* رخ می‌دهد. پژوهشگران دریافتند که در اعضای یک خانوادهٔ مبتلا به FSP ارثی غالب و با سن شروع متغیر، نقصی در پروتئین زنجیرهٔ سنگین کینزین دیده می‌شود که در عملکرد حرکتی میکروتوبول‌ها نقش دارد.

شکلی از FSP وابسته به X مغلوب که در دوران شیرخوارگی آغاز می‌شود، در اثر جهش‌هایی در ژن مسئول تولید پروتئین پروتئولیپید میلین رخ می‌دهد. این خود مثالی است از تغییرات آللی چشمگیر، زیرا اکثر جهش‌های دیگری که در همین ژن رخ می‌دهند، سبب ایجاد FSP نشده، بلکه موجب ایجاد بیماری پلیزیوس- مِرزباخِر می‌شوند که نوعی اختلال گستردهٔ میلین دستگاه عصبی مرکزی به‌شمار می‌رود. یک شکل مغلوب دیگر، در اثر اختلالاتی در ژن *پاراپلژین* ایجاد می‌گردد. پاراپلژین به متالوپروتئازهایی شباهت دارد که نقش مهمی را در عملکرد میتوکندری در مخمرها ایفا می‌کنند.

پایگاه‌های اینترنتی

در چندین پایگاه اینترنتی می‌توان به اطلاعات ارزشمندی دربارهٔ ALS دست یافت، که از میان آنها می‌توان به پایگاه‌های اینترنتی انجمن دستروفی عضلانی (www.mdausa.org)، انجمن اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (www.alsa.org)، و فدراسیون جهاین نورولوژی و واحد عصبی- عضلانی در دانشگاه واشنگتن در سنت‌لوئیس (*www.neuro.wustl.edu*) اشاره کرد.

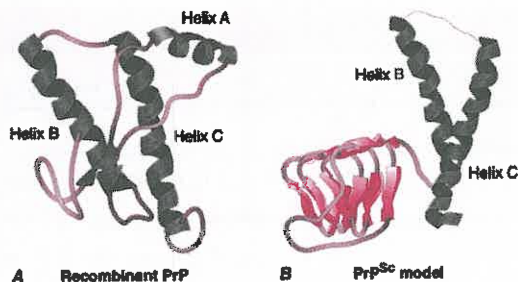
۴۵۳e بیماری‌های پریونی

Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

پریون‌ها، پروتئین‌هایی هستند که صورت‌بندی متفاوتی را به‌خود گرفته و این صورت‌بندی، ماهیت خود- تکثیری پیدا می‌کند. برخی پریون‌ها سبب اضمحلال دستگاه عصبی مرکزی (CNS) می‌شوند. پژوهشگران زمانی معتقد بودند که پریون‌ها سبب ایجاد گروهی از اختلالات نادر CNS مانند بیماری کروتزفلد- جاکوب (CJD) می‌شوند، و امروزه به‌دلیل وجود شواهدی محکم، مشخص شده است که پریون‌ها نقش مهمی در بیماری‌های شایع‌تری مانند بیماری آلزایمر (AD) و بیماری پارکینسون (PD) را نیز برعهده دارند. با وجود آنکه CJD در اثر تجمع PrP^{Sc} رخ می‌دهد، ولی داده‌هایی فزاینده حکایت از آن دارند که پریون‌های Aβ، سبب ایجاد AD شده، پریون‌های آلفا- سینوکلئین سبب ایجاد PD شده، و پریون‌های تائو سبب ایجاد دمانس‌های پیشانی- گیجگاهی (FTDها) می‌شوند. ما در این فصل، بحث خود را به CJD محدود خواهیم کرد که نوعاً با دمانس سریعاً پیشرونده و نیز اختلالات حرکتی تظاهر می‌کند. این بیماری، به‌شدت پیشرونده بوده و معمولاً ظرف مدت ۹ ماه پس از آغاز، سبب مرگ می‌شود. اکثر بیماران مبتلا به CJD، بین ۵۰ تا ۷۵ سال سن دارند؛ هرچند که حتی بیمارانی با سن ۱۷ سال و ۸۳ سال نیز گزارش شده‌اند.

CJD، نوعی بیماری در گروهی از اختلالات است که در اثر پریون‌های متشکل از پروتئین پریونی (PrP) ایجاد می‌شوند. پریون‌های PrP با اتصال به ایزوفرم سلولی طبیعی از پروتئین پریونی (PrP^C) و تحریک تبدیل PrP^C به ایزوفرم ایجادکنندهٔ بیماری یا همان PrP^{Sc}، تولید مثل می‌کنند. PrP^C غنی از مارپیچ آلفا بوده و دارای ساختمان بتای اندکی است، درحالی‌که PrP^{Sc} دارای مارپیچ آلفای کمتری بوده و مقادیر فراوانی ساختمان بتا دارد (شکل ۱-۴۵۳e). همین تبدیل ساختمان آلفا به بتا در PrP، رویداد اصلی زمینه‌ای در این گروه از بیماری‌های پریونی است (جدول ۱-۴۵۳e).

از مطالعات انجام شده بر روی پریون‌ها، چهار مفهوم جدید حاصل شده است: (۱) پریون‌ها، تنها عوامل بیماریزای مسری هستند که فاقد اسید نوکلئیک می‌باشند؛ تمامی عوامل عفونی دیگر، دارای ژنوم‌هایی هستند که از RNA یا DNA تشکیل یافته و تولید نسل بعدی خود را هدایت می‌کنند. (۲) بیماری‌های پریونی می‌توانند به‌صورت اختلالات عفونی، ژنتیک، و تک‌گیر تظاهر کنند؛ هیچ گروه دیگری از بیماری‌های دارای یک علت واحد نمی‌توانند با چنین طیف گسترده‌ای از تظاهرات بالینی بروز کنند. (۳) بیماری‌های پریونی، از تجمع PrP^{Sc} ناشی می‌شوند، که صورت‌بندی آن کاملاً با صورت‌بندی پیش‌ساز خود یعنی PrP^C متفاوت است. (۴) سویه‌های متفاوت از پریون‌ها، ویژگی‌های زیست‌شناختی متفاوتی دارند که



شکل ۱-۴۵۳e ساختمان‌های پروتئین‌های پریونی. *A*. ساختمان (۲۳۱-۹۰)PrP نوترکیب (rec) هامستر سوریه‌ای در NMR احتمالاً، ساختمان شکل مارپیچ آلفا از (۲۳۱-۹۰)recPrP به ساختمان PrP^C شباهت دارد. (۲۳۱-۹۰)recPrP از سطح درونی مشاهده شده درحالی‌که تصور می‌شود PrP^{Sc} به PrP^C متصل می‌گردد. در تصویر، مارپیچ‌های آلفای A (واحدهای ۱۵۷-۱۴۴)، B (واحدهای ۱۹۳-۱۷۲)، و C (واحدهای ۲۲۷-۲۰۰) نشان داده شده‌اند. روبان‌های مسطح نشان‌دهندهٔ رشته‌های بتای S1 (۱۳۱-۱۲۹) و S2 (۱۶۳-۱۶۱) هستند. *B*. الگوی ساختمانی PrP^{Sc} ناحیهٔ ۱۶۰-۹۰ به‌صورت ساختار مارپیچ بتا تبدیل شده است، درحالی‌که مارپیچ‌های B و C پایانهٔ COOH به‌همان صورتی که در PrP^C هستند، حفظ شده‌اند.

به‌صورت اپی‌ژنتیک به ارث می‌رسند. به بیانی دیگر، PrP^{Sc} می‌تواند با انواع گوناگونی از صورت‌بندی‌های مختلف دیده شود، که به‌نظر می‌رسد بسیاری از آنها، مشخص‌کنندهٔ فنوتیپ‌های خاص بیماری باشند.

هنوز مشخص نیست که چگونه صورت‌بندی خاصی از مولکول PrP^{Sc}، در حین تکثیر پریون، در PrP^C ایجاد می‌شود تا PrP^{Sc} نوظهور با همان صورت‌بندی تولید شود. به‌علاوه، هنوز روشن نیست چه عواملی تعیین می‌کنند که یک مولکول PrP^{Sc} خاص، در چه بخشی از CNS رسوب خواهد کرد.

طیف بیماری‌های پریونی

شکل تک‌گیر CJD، شایع‌ترین اختلال پریونی در انسان است. CJD تک‌گیر (sCJD)، حدود ۸۵ درصد تمامی موارد بیماری پریونی PrP انسانی را تشکیل داده، درحالی‌که بیماری‌های پریونی ارثی، ۱۵-۱۰ درصد کل موارد را تشکیل می‌دهند (جدول ۲-۴۵۳e). CJD خانوادگی (fCJD)، بیماری

جدول ۱-۴۵۳e واژه‌نامهٔ اصطلاحات پریونی

پریون	ذرهٔ عفونی پروتئینه که فاقد اسید نوکلئیک است. پریون‌ها تماماً از پروتئین‌هایی با تاخوردگی متناوب تشکیل شده‌اند که تحت فرآیند خود-تکثیری قرار می‌گیرند. سویه‌های متفاوت از پریون‌ها، ویژگی‌های زیست‌شناختی متفاوتی دارند که به‌صورت اپی‌ژنتیک به‌ارث می‌رسند. پریون‌های PrP، سبب ایجاد اسکرایی در گوسفند و بز، بیماری جنون گاوی، و بیماری‌های اضمحلال عصبی مشابه در انسان مانند بیماری کروتزفلد- جاکوب (CJD) می‌شوند.
PrP^{Sc}	ایزوفرم ایجادکنندهٔ بیماری از پروتئین پریونی. این پروتئین، تنها ماکرومولکول قابل شناسایی در فرآورده‌های خالص تهیه شده از پروتئین‌های اسکرایی است.
PrP^C	ایزوفرم سلولی از پروتئین پریونی. PrP^C، پیش‌ساز PrP^{Sc} است.
PrP 27-30	قطعه‌ای است از PrP^{Sc}، که به‌دلیل قطع شدن پایانهٔ NH_2- در اثر هضم محدود ناشی از پروتئیناز K ایجاد می‌شود. PrP 27-30، خاصیت عفونت‌زایی پریونی را حفظ کرده و پس از پلیمریزه شدن، به آمیلوئید تبدیل می‌شود.
PRNP	ژن PrP واقع بر روی کروموزوم شمارهٔ ۲۰ انسان.
میلهٔ پریونی	تجمعی است از پریون‌ها که عمدتاً از مولکول‌های PrP 27-30 تشکیل یافته است، و به‌دنبال استخراج PrP^{Sc} در اثر دترجنت و پروتئولیز محدود آن حاصل می‌شود. به‌لحاظ ساختمانی و بافتی-شیمیایی، از بسیاری از آمیلوئیدها غیرقابل افتراق است.
آمیلوئید PrP	آمیلوئید حاوی PrP در مغز انسان یا حیوان مبتلا به بیماری پریونی؛ اغلب به‌صورت پلاک‌هایی تجمع می‌یابد.

گرشتمان- استراوسلر- شینکر (GSS)، و بی‌خوابی خانوادگی کشنده (FFI)، همگی بیماری‌های پریونی با توارث غالب هستند که در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن PrP ایجاد می‌شوند.

اگرچه بیماری‌های پریونی PrP کمتر از ۱ درصد کل موارد را تشکیل داده و به‌نظر نمی‌رسد که عفونت، نقش مهمی را در سیر طبیعی این بیماری‌ها ایفا کند، ولی قابلیت سرایت پریون‌ها،

جدول ۲-۴۵۳e بیماری‌های پریونی PrP

بیماری	میزبان	سازوکار بیماریزایی
انسان		
کورو	افراد قبیلهٔ Fore	عفونت از طریق آدم‌خواری آئینی
iCJD	انسان	عفونت از طریق پیوندهای سخت‌شامه، hGH آلوده به پریون، و غیره
vCJD	انسان	عفونت از طریق پریون‌های گاوی
fCJD	انسان	جهش‌های ردهٔ زایا در *PRNP*
GSS	انسان	جهش‌های ردهٔ زایا در *PRNP*
FFI	انسان	جهش‌های ردهٔ زایا در *PRNP* (D178N، M129)
sCJD	انسان	جهش پیکری یا تبدیل خودبه‌خود PrP^{C} به PrP^{Sc} ؟
sFI	انسان	جهش پیکری یا تبدیل خودبه‌خود PrP^{C} به PrP^{Sc} ؟
حیوان		
اسکراپی	گوسفند، بز	عفونت در گوسفندان حساس به لحاظ ژنتیک
BSE	گاو	عفونت با MBM آلوده به پریون
TME	مینک	عفونت با پریون‌های گوسفند یا گاو
CWD	آهوی گوش‌بلند، گوزن اِلک	ناشناخته
FSE	گربه	عفونت با گوشت گاو آلوده به پریون
انسفالوپاتی آنگولایی عجیب	کودوی بزرگ، نیالا، یا اوریکس	عفونت با MBM آلوده به پریون

علایم اختصاری: **BSE**، انسفالوپاتی اسفنجی- شکل گاوی؛ **CJD**، بیماری کروتزفلد- جاکوب؛ **CWD**، بیماری تحلیل‌رفتگی مزمن؛ **fCJD**، بیماری کروتزفلد- جاکوب خانوادگی؛ **FFI**، بی‌خوابی خانوادگی کشنده؛ **FSE**، انسفالوپاتی اسفنجی- شکل گربه؛ **GSS**، بیماری گرشتمان- استراوسلر- شینکر؛ **hGH**، هورمون رشد انسانی؛ **iCJD**، بیماری کروتزفلد- جاکوب درمان‌زاد؛ **MBM**، غذای حاوی گوشت و استخوان؛ **sCJD**، بیماری کروتزفلد- جاکوب تک‌گیر؛ **sFI**، بی‌خوابی کشندهٔ تک‌گیر؛ **TME**، انسفالوپاتی مینک مسری؛ **vCJD**، واریانت بیماری کروتزفلد- جاکوب.

یک ویژگی زیست‌شناختی مهم است. پژوهشگران معتقدند کورو در افراد قبیلهٔ Fore در گینهٔ نو، در اثر خوردن مغز بستگان درگذشته در طی مراسم آدم‌خواری آئینی ایجاد شده باشد. با متوقف شدن مراسم آدم‌خواری آئینی در اواخر دههٔ ۱۹۵۰، کورو نیز تقریباً ریشه‌کن شده است، البته به‌استثنای چند بیمار که اخیراً با دوره‌های نهفتهٔ بیش از ۴۰ سال مشاهده شده‌اند. به‌نظر می‌رسد CJD درمان‌زاد (iCJD) در اثر تلقیح تصادفی پریون‌ها به بیماران رخ می‌دهد. واریانت CJD (vCJD) در نوجوانان و جوانان اروپایی، در اثر تماس با گوشت آلودهٔ گاوهای مبتلا به انسفالوپاتی اسفنجی- شکل گاوی (BSE) ایجاد می‌شود. اگرچه هنوز هم گهگاه مواردی از CJD درمان‌زاد رخ می‌دهد، ولی میزان شیوع این شکل از CJD هم‌اکنون و به‌دلیل اقدامات بهداشتی عمومی که در جهت پیشگیری از گسترش پریون‌های PrP انجام می‌شوند، رو به کاهش است.

شش بیماری حیوانی، در اثر پریون‌ها ایجاد می‌شوند (جدول ۲-۴۵۳e). اسکراپی در گوسفند و بز، بیماری پریونی سرنمون قلمداد می‌شود. پژوهشگران معتقدند انسفالوپاتی مینک، BSE، انسفالوپاتی اسفنجی- شکل گربه، و انسفالوپاتی آنگولایی عجیب، همگی به‌دنبال مصرف مواد غذایی آلوده به پریون ایجاد شده باشند. اپیدمی BSE در بریتانیا و در اواخر دههٔ ۱۹۸۰ ظهور کرد و مشخص شد که در اثر آدم‌خواری صنعتی ایجاد می‌شود. هنوز مشخص نیست که آیا BSE به‌صورت یک مورد تک‌گیر از BSE آغاز شده است یا از اسکراپی در گوسفند شروع شد. خاستگاه بیماری تحلیل‌رفتگی مزمن (CWD) که نوعی بیماری پریونی بومی در آهو و گوزن اِلک در برخی نواحی از آمریکای شمالی به‌شمار می‌رود، نامشخص است. برخلاف سایر بیماری‌های پریونی، CWD به‌شدت مسری است. مدفوع سرویدهای آلوده و بدون علامت، حاوی پریون‌هایی است که احتمالاً مسئول انتشار CWD هستند.

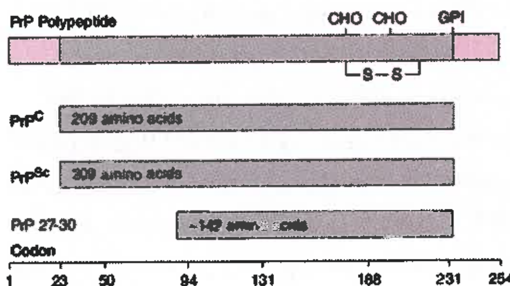
اپیدمیولوژی

CJD در سرتاسر جهان یافت می‌شود. میزان بروز sCJD تقریباً یک مورد در هر یک میلیون نفر جمعیت بوده، و لذا ۱ مورد از هر ۱۰۰۰۰ مورد مرگ را سبب می‌شود. از آنجایی که sCJD نوعی بیماری اضمحلال عصبی وابسته به سن است، انتظار می‌رود میزان بروز آن با ایجاد طبقات مسن‌تری از جمعیت و گسترش کشورهای درحال توسعه، به‌طور ثابت گسترش یابد. اگرچه نواحی خاص جغرافیایی پرشماری برای CJD گزارش شده است، ولی مشخص شده که هر یک از آنها با جهشی در ژن PrP همراه هستند. تلاش پژوهشگران برای شناسایی مواجهۀ مشترک با نوعی عامل مسبب خاص، هم در موارد تک‌گیر و هم در موارد خانوادگی، با شکست مواجه شده است. در مطالعات اپیدمیولوژیک به‌اثبات نرسیده است که خوردن گوشت بز یا گوسفند آلوده به اسکراپی سبب ایجاد CJD در انسان می‌شود، هرچند که حدس و گمان‌هایی دربارۀ این روش بالقوۀ تلقیح همچنان مطرح می‌گردد. یک نکتۀ بسیار جالب، شکارچیان آهو است که دچار CJD می‌شوند، زیرا پژوهشگران نشان داده‌اند که در برخی از گله‌ها، تا ۹۰ درصد از آهوان کشته شده حاوی پریون‌های CWD هستند. هنوز مشخص نیست که آیا بیماری پریونی در آهو یا گوزن الک به گاو و گوسفند منتقل شده یا مستقیماً به انسان منتقل شده است. مطالعات انجام گرفته بر روی جوندگان نشان داده‌اند که عفونت دهانی با پریون‌ها می‌تواند رخ دهد، ولی این فرآیند در مقایسه با تلقیح درون‌مغزی، از کارایی بسیار پایینی برخوردار است.

روند بیماری‌زایی

بیماری‌های پریونی انسان، در ابتدا تحت عنوان اختلالات اضمحلال عصبی با علت ناشناخته تقسیم‌بندی می‌شدند، زیرا تغییرات آسیب‌شناختی به دستگاه عصبی مرکزی محدود بودند. با انتقال کورو و CJD به میمون، پژوهشگران به‌تدریج این بیماری‌ها را به‌عنوان بیماری‌های عفونی دستگاه عصبی مرکزی قلمداد کردند که در اثر ویروس‌های آهسته ایجاد می‌شوند. با وجود آنکه ماهیت خانوادگی زیرمجموعه‌ای از موارد CJD، کاملاً توصیف شده بود، ولی اهمیت این یافته با انتقال CJD به حیوانات، بیش از پیش زیر سؤال رفت. در نهایت، و با کشف جهش‌هایی در ژن *PRNP* این بیماران، معنای CJD ارثی نیز مشخص گردید. مفهوم پریون، شرح می‌دهد که یک بیماری چگونه می‌تواند به‌عنوان نوعی بیماری ارثی تظاهر کرده و در عین حال نوعی بیماری عفونی باشد. به‌علاوه، شاه‌علامت تمامی بیماری‌های پریونی، اعم از تک‌گیر، با توارث غالب، یا اکتسابی در اثر عفونت، این است که در تمامی آنها، متابولیسم PrP دچار انحراف شده است.

ویژگی عمده‌ای که پریون‌ها را از ویروس‌ها افتراق می‌دهد، این یافته است که هر دو ایزوفرم PrP توسط یک ژن کروموزومی رمزگردانی می‌شوند. در انسان، ژن PrP، به‌نام *PRNP* شناخته شده و بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲۰ قرار دارد. پروتئولیز محدود PrP^{Sc} سبب تولید مولکولی کوچک‌تر و مقاوم به پروتئاز متشکل از حدود ۱۴۲ اسید آمینه می‌شود که PrP 27-30 نام دارد؛ PrP^{C} تحت شرایطی مشابه، کاملاً هیدرولیز می‌شود **(شکل ۲-۴۵۳e)**. در صورت وجود دترجنت، PrP 27-30 پلیمریزه شده و به آمیلوئید تبدیل می‌گردد. میله‌های پریونی که دراثر پروتئولیز محدود و استخراج توسط دترجنت حاصل می‌شوند را نمی‌توان از رشته‌هایی افتراق داد که با تجمع در کنار یکدیگر، سبب تولید پلاک‌های آمیلوئید PrP در دستگاه عصبی مرکزی می‌شوند. هم میله‌ها و هم رشته‌های آمیلوئید PrP که در بافت مغز یافت می‌شوند، پس از رنگ‌آمیزی با رنگیزۀ قرمز کنگو، پراکنش دوگانۀ طلایی مایل به سبز و ساختمان فراساختاری یکسان را نشان می‌دهند.



شکل ۲-۴۵۳e ایزوفرم‌های پروتئین پریونی. نمودار میله‌ای PrP هامستر سوریه‌ای، که شامل ۲۵۴ اسید آمینه است. پس از فرآوری پایانه‌های NH_2 و COOH، هم PrP^{C} و هم PrP^{Sc} شامل ۲۰۹ واحد اسید آمینه هستند. پس از پروتئولیز محدود، پایانۀ NH_2 از PrP^{Sc} قطع شده و PrP 27-30 تشکیل می‌گردد که از حدود ۱۴۲ اسید آمینه تشکیل یافته است. GPI، جایگاه اتصال لنگر گلیکوزیل‌فسفاتیدیل اینوزیتول؛ S-S پیوند دی‌سولفیدی؛ CHO، قندهای متصل به N.

جدول ۳-۴۵۳e سویه‌های مختلف پریونی تولید شده در انسان همراه با بیماری‌های پریونی ارثی که به موش ترازنی منتقل می‌شوند[a]

تلقیحه	گونه‌های میزبان	ژنوتیپ PrP میزبان	زمان انکوباسیون [روز+SEM](n/n₀)	PrP^{Sc} برحسب کیلودالتون
هیچ	انسان	FFI(D178N, M129)		۱۹
FFI	موش	Tg(MHu2M)	۲۰۶ ± ۷ (۷/۷)	۱۹
FFI→Tg(MHu2M)	موش	Tg(MHu2M)	۱۳۶ ± ۱ (۶/۶)	۱۹
هیچ	انسان	fCJD (E200K)		۲۱
fCJD	موش	Tg(MHu2M)	۱۰۷ ± ۲ (۱۰/۱۰)	۲۱
fCJD→Tg(MHu2M)	موش	Tg(MHu2M)	۱۶۷ ± ۳ (۱۵/۱۵)	۲۱

a. موش Tg(MHu2M)، نوعی ژن PrP موشی- انسانی آمیزه‌ای را بیان می‌کند.

تذکرات: فنوتیپ بالینی- آسیب‌شناختی، بسته به صورت‌بندی PrP^{Sc} و نیز نتایج انتقال پریون‌های انسانی از بیماران مبتلا به FFI به موش ترازنی تعیین می‌شود.

علایم اختصاری: fCJD، بیماری کروتزفلد- جاکوب خانوادگی؛ FFI، بی‌خوابی خانوادگی کشنده؛ SEM، خطای استاندارد میانگین.

سویه‌های پریونی

سویه‌های مختلف پریون‌ها، ویژگی‌های زیست‌شناختی متفاوتی را بروز می‌دهند که به‌صورت اپی‌ژنتیک به‌ارث می‌رسند. وجود سویه‌های پریونی، این پرسش را مطرح کرد که اطلاعات زیست‌شناختی قابل توارث، چگونه می‌تواند از طریق مولکولی به‌غیر از اسید نوکلئیک، منتقل شود. سویه‌های گوناگون پریون‌ها، برحسب زمان‌های انکوباسیون مختلف و نحوهٔ توزیع واکوئلاسیون نورونی، تعیین شده‌اند. متعاقباً پژوهشگران دریافتند که الگوهای رسوب PrP^{Sc} با نحوهٔ واکوئلاسیون مرتبط بوده، و این الگوها نیز برای تعیین سویه‌های پریونی مورد استفاده قرار گرفتند.

انتقال دو بیماری پریونی انسانی ارثی مختلف به موش‌هایی که نوعی ترازن PrP آمیزه‌ای انسانی- موشی را بیان می‌کنند، مدرکی است متقاعدکننده که نشان می‌دهد اطلاعات مختص به سویه، در ساختمان ثالثیهٔ PrP^{Sc} منتقل می‌گردد. در FFI، قطعه‌ای از PrP^{Sc} که پس از دِگلیکوزیلاسیون، نسبت به پروتئاز مقاوم است، دارای جرم مولکولی ۱۹ کیلودالتون بوده، درحالی‌که در fCJD و اکثر بیماری‌های پریونی تک‌گیر، دارای جرم مولکولی ۲۱ کیلودالتون می‌باشد (جدول ۳-۴۵۳e). پژوهشگران نشان داده‌اند که این تفاوت در جرم مولکولی، ناشی از متفاوت بودن محل تقسیم پروتئولیتیک در پایانه‌های NH_2 دو مولکول PrP^{Sc} در انسان است که خود بیانگر متفاوت بودن ساختمان‌های ثالثیهٔ آنها می‌باشد. البته وجود این صورت‌بندی‌های متمایز، غیرمنتظره هم نبود، زیرا توالی‌های اسید آمینه‌ای PrPها، متفاوت هستند.

عصاره‌های به‌دست آمده از مغز بیماران مبتلا به FFI، سبب انتقال بیماری به موش‌های بیان‌کنندهٔ ترازن PrP انسانی- موشی آمیزه‌ای و نیز تشکیل PrP^{Sc} با جرم مولکولی ۱۹ کیلودالتون شده، درحالی‌که عصاره‌های به‌دست آمده از مغز بیماران مبتلا به fCJD و sCJD، سبب تشکیل PrP^{Sc} با جرم مولکولی ۲۱ کیلودالتون در موش‌هایی شده بود که همان ترازن را بیان می‌کردند. در نسل دوم نیز همین تفاوت‌ها حفظ شدند، که نشان می‌دهد PrP^{Sc} آمیزه‌ای بسته به اندازهٔ قطعات مقاوم به پروتئاز، می‌تواند با دو صورت‌بندی متفاوت وجود داشته باشد (حتی با وجود آنکه توالی اسید آمینه‌ای PrP^{Sc}، ثابت است).

پس از شناسایی بیماران مبتلا به بی‌خوابی کشندهٔ تک‌گیر (sFI)، این تحلیل نیز گسترش یافت. اگرچه این بیماران حامل جهش ژن *PRNP* نیستند، ولی نوعی فنوتیپ بالینی و آسیب‌شناختی را نشان می‌دادند که از فنوتیپ بیماران مبتلا به FFI قابل افتراق نبود. به‌علاوه، PrP^{Sc} با جرم مولکولی ۱۹ کیلودالتون نیز در مغز آنان یافت شد، و در هنگام انتقال بیماری پریونی به موش‌های بیان‌کنندهٔ ترازن انسانی- موشی آمیزه‌ای نیز PrP^{Sc} با جرم مولکولی ۱۹ کیلودالتون یافت شد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که فنوتیپ بیماری را صورت‌بندی PrP^{Sc} تعیین می‌کند و نه توالی اسید آمینه. PrP^{Sc} به‌عنوان الگویی برای

تبدیل PrP^{C} به PrP^{Sc} نوظهور عمل می‌کند. در هنگام انتقال پریون‌ها به موش‌های بیان‌کنندهٔ تراژن PrP هامستری- موشی آمیزه‌ای، تغییر در صورت‌بندی PrP^{Sc} با ظهور سویهٔ جدیدی از پریون‌ها همراه بود.

پژوهشگران با استفاده از PrP نوترکیب (recPrP) تولید شده در باکتری‌ها، سویه‌های جدید پرشماری از پریون‌ها را تولید کردند؛ آنان recPrP را از طریق پلیمریزه کردن، به رشته‌های نازک آمیلوئید تبدیل کرده و به موش‌های تراژنی بیان‌کنندهٔ سطوح بالایی از PrP^{C} موش وحشی تلقیح نمودند؛ حدود ۵۰۰ روز بعد، این موش‌ها به‌دلیل ابتلا به بیماری پریونی مُردند. طول مدت انکوباسیون «پریون‌های صناعی» در موش، به شرایط مورد استفاده برای پلیمریزاسیون رشته‌های نازک آمیلوئید بستگی داشت. آمیلوئیدهای کاملاً پایدار، سبب تولید پریون‌هایی با طول مدت انکوباسیون بلند شده بودند؛ آمیلوئیدهای کم‌پایدار نیز سبب تولید پریون‌هایی با طول مدت انکوباسیون کوتاه شده بودند. آمیلوئیدهای دارای پایداری متوسط نیز موجب تولید پریون‌هایی با پایداری متوسط و طول مدت انکوباسیون متوسط شدند. این یافته‌ها، با نتایج مطالعات قبلی که نشان می‌دادند طول مدت انکوباسیون پریون‌های طبیعی و صناعی دارای رابطهٔ مستقیمی با میزان پایداری پریون است، مطابقت دارند.

سد گونه‌ای مطالعات انجام شده بر روی نقش ساختمان‌های اولیه و ثالثیهٔ PrP در انتقال بیماری پریونی، دیدگاه‌های نوینی را نسبت به روند بیماریزایی در این بیماری‌ها ایجاد کرده است. توالی اسید آمینه‌ای PrP، گونهٔ پریون مربوطه را رمزگردانی می‌کند، و این پریون نیز توالی PrP^{Sc} خود را از آخرین پستانداری اقتباس می‌کند که از بدن آن منتقل شده است. با وجود آنکه ساختمان اولیهٔ PrP، احتمالاً مهم‌ترین عامل یا حتی تنها عامل تعیین‌کنندهٔ ساختمان ثالثیهٔ PrP^{C} است، ولی به‌نظر می‌رسد که PrP^{Sc} به‌عنوان الگویی برای تعیین ساختمان ثالثیهٔ مولکول‌های PrP^{Sc} نوظهور و در هنگام تشکیل آنها از PrP^{C} عمل می‌کند. به‌نظر می‌رسد تنوع پریونی نیز به‌نوبهٔ خود، در قالب صورت‌بندی PrP^{Sc} منتقل شود، و لذا به‌نظر می‌رسد سویه‌های پریونی بیانگر عوامل متفاوت تعیین‌کنندهٔ صورت‌بندی PrP^{Sc} باشند.

به‌طور کلی، **انتقال** بیماری پریونی PrP از یک گونه به گونهٔ دیگر، ناکارآمد است، زیرا اولاً تمامی بیمارانی که تلقیح درون‌مغزی برای‌شان انجام می‌گیرد، دچار بیماری نمی‌شوند و ثانیاً آنهایی که بیمار می‌شوند نیز تنها پس از سپری شدن مدت زمان انکوباسیون طولانی به بیماری مبتلا می‌شوند که می‌تواند تقریباً معادل طول عمر طبیعی حیوان مورد نظر باشد. این «سد گونه‌ای» موجود در برابر انتقال بیماری، رابطهٔ مستقیمی با میزان شباهتی دارد که بین توالی‌های اسید آمینه‌ای PrP^{C} در میزبان تلقیح شده و PrP^{Sc} موجود در تلقیحهٔ پریونی دیده می‌شود. اهمیت شباهت توالی بین PrP اهداکننده و میزبان، حکایت از آن دارد که در طی فرآیند تبدیل پریونی، PrP^{C} مستقیماً با PrP^{Sc} تعامل می‌کند.

بیماری‌های پریونی PrP تک‌گیر و ارثی

چندین فرضیهٔ مختلف می‌توانند آغاز بیماری پریونی تک‌گیر را شرح دهند: (۱) علت آن می‌تواند نوعی جهش پیکری بوده و لذا مسیری مشابه با مسیر جهش‌های ردهٔ زایا در بیماری ارثی را دنبال کند. در این صورت، PrP^{Sc} جهش‌یافته باید بتواند PrP^{C} وحشی را هدف قرار دهد، که البته این فرآیند برای برخی جهش‌ها ممکن بوده ولی برای برخی دیگر کمتر محتمل است. (۲) سد انرژی فعال‌سازی موجود که PrP^{C} وحشی را از PrP^{Sc} جدا می‌کند، ممکن است در مواردی نادر و در هنگام بررسی بافتار جمعیتی، ناکارآمد باشد. اکثر افراد جمعیت، مصون می‌مانند، درحالی‌که ممکن است بیماری در سالمندان و با میزان بروز تقریبی ۱ در ۱ میلیون تظاهر کند. (۳) PrP^{Sc} ممکن است در سطوحی پایین در برخی از سلول‌های طبیعی وجود داشته، و در آنها عملکردی مهم ولی تاکنون ناشناخته را برعهده داشته باشد. فرض بر آن است که سطح PrP^{Sc} در این نوع سلول‌ها، به‌قدری پایین است که با عیارسنجی‌های زیستی متداول قابل شناسایی نمی‌باشد. در برخی حالات متابولیک تغییریافته، سازوکارهای سلولی برای پاکسازی PrP^{Sc} ممکن است مختل شده، و در این صورت ممکن است سرعت تشکیل PrP^{Sc}، به‌تدریج از توانایی سلول برای پاکسازی آن فراتر رود. سومین سازوکار احتمالی، توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است، زیرا بیانگر آن است که PrP^{Sc} صرفاً یک پروتئین بدتاخورده نیست (چنانکه در سازوکارهای اول و دوم فرض می‌شود)، بلکه مولکولی با تاخوردگی متفاوتی است که دارای عملکرد می‌باشد. به‌علاوه، همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، انواع گوناگونی

از حالات صورت‌بندی که PrP^{Sc} می‌تواند به‌خود بگیرد، این احتمال را افزایش می‌دهد که PrP^{Sc} یا نوعی پروتئین شبه‌-پریون دیگر ممکن است بتواند در فرآیندی مانند حافظهٔ کوتاه‌مدت (که در آن، ذخیره‌سازی اطلاعات در غیاب ساخت پروتئین جدید انجام می‌گیرد) نقش داشته باشد.

پژوهشگران دریافته‌اند که بیش از ۴۰ جهش مختلف که سبب جایگزینی‌های غیرمحافظه‌کارانه در ژن *PRNP* انسان می‌شوند، با بیماری‌های پریونی ارثی انسانی مرتبط هستند. جهش‌های بدمعنی و بسط ناحیهٔ تکرار هشت- پپتیدی این ژن، مسئول ایجاد شکل‌های خانوادگی از بیماری پریونی هستند. پنج جهش مختلف در ژن *PRNP*، از نظر ژنتیکی با بیماری پریونی ارثی مرتبط هستند.

اگرچه فنوتیپ ممکن است در داخل خانواده‌ها بسیار متغیر باشند، ولی برخی فنوتیپ‌های خاص، به برخی جهش‌های خاص همراه هستند. نوعی فنوتیپ بالینی غیرقابل افتراق از sCJD تیپیک، معمولاً به‌دنبال جایگزینی‌هایی در کدون‌های ۱۸۰، ۱۸۳، ۲۰۰، ۲۰۸، ۲۱۰، و ۲۳۲ دیده می‌شود. جایگزینی‌هایی در کدون‌های ۱۰۲، ۱۰۵، ۱۱۷، ۱۹۸، و ۲۱۷ با واریانت GSS از بیماری پریونی همراه هستند. توالی PrP انسانی طبیعی شامل پنج تکرار از نوعی توالی هشت اسید آمینه‌ای است. الحاق‌هایی مشتمل بر ۲ تا ۹ تکرار هشت‌تایی اضافه، در اغلب موارد سبب ایجاد فنوتیپ‌های متغیری می‌شوند که از یک بیماری غیرقابل افتراق از sCJD تا نوعی بیماری ایجادکنندهٔ دمانس و با پیشرفت آهسته با طول مدت چندین سال تا نوعی بیماری مشابه با AD که در سنین پایین شروع می‌شود، متفاوت‌اند. وقوع جهش در کدون ۱۷۸ که سبب جایگزین شدن آسپارازین به‌جای آسپارتیک اسید می‌شود، چنانچه به‌رمزگردانی یک متیونین در واحد پلی‌مُرفیک ۱۲۹ واقع بر روی همان آلل منجر گردد، سبب ایجاد FFI خواهد شد. اگر جهش D178N به‌همراه رمزگردانی شدن یک والین در جایگاه ۱۲۹ از همان آلل رخ دهد، بیماری CJD تیپیک دیده می‌شود.

پلی‌مورفیسم‌های ژن *PRNP* انسانی

پلی‌مورفیسم‌ها، بر استعداد ابتلا به شکل‌های تک‌گیر، ارثی، و عفونی از بیماری پریونی تأثیر می‌گذارند. پلی‌مورفیسم متیونین/والین در جایگاه ۱۲۹، نه‌تنها سن آغاز برخی بیماری‌های پریونی ارثی را تعیین می‌کند، بلکه می‌تواند فنوتیپ بالینی مربوطه را نیز تعیین نماید. این یافته که هُموزیگوزیته در کدون ۱۲۹، زمینه‌ساز ابتلا به sCJD است، تأییدکنندهٔ الگویی از تولید پریون است که به نفع وجود تعاملات PrP میان پروتئین‌های هُمولوگ می‌باشد.

جایگزینی در واحد بازی لیزین در جایگاه ۲۱۸ در PrP موش، سبب مهار همانندسازی پریون (بدون حالت غالب) در موش‌های تراژنی شده است. همین لیزین در جایگاه ۲۱۹ در PrP انسان نیز در ۱۲ درصد از جمعیت ژاپن یافت شده است، و به‌نظر می‌رسد این گروه از افراد، نسبت به بیماری پریونی مقاوم باشند. مهار همانندسازی پریون (بدون حالت غالب) در جایگزینی واحد بازی آرژنین در جایگاه ۱۷۱ نیز مشاهده شد؛ گوسفندان دارای آرژنین، نسبت به پریون‌های اسکراپی مقاوم بوده، ولی نسبت به پریون‌های BSE که به‌صورت درون‌مغزی تلقیح شده بودند، حساس بودند.

بیماری‌های پریونی PrP عفونی

به‌نظر می‌رسد انتقال تصادفی CJD به انسان در اثر پیوند قرنیه، کاشت الکترودهای EEG آلوده، و اعمال جراحی رخ داده باشد. قرنیهٔ اهداکنندگانی که به CJD تشخیص داده نشده مبتلا بودند، به افراد دریافت‌کنندهٔ ظاهراً سالمی پیوند شده‌اند که پس از سپری شدن مدت انکوباسیون‌های متفاوت، دچار CJD گردیدند. همان الکترودهای EEGای که به‌درستی ضدعفونی نشده و سبب ایجاد CJD در دو جوان مبتلا به صرع مقاوم شده بودند، پس از گذشت ۱۸ ماه از کاشت آزمایشی آنها در بدن یک شمپانزه، موجب ایجاد CJD در این حیوان شدند.

اعمال جراحی نیز ممکن است سبب تلقیح تصادفی پریون‌ها در بدن بیماران شده باشند، که علت آن می‌تواند آلوده شدن لوازم جراحی در اتاق عمل به‌دنبال انجام عمل جراحی بر روی یک بیمار مبتلا به CJD بوده باشد. اگرچه اپیدمیولوژی این مطالعات، کاملاً به‌نفع وجود رابطهٔ علت و معلول است، ولی هیچ‌گونه مدرکی برای اثبات چنین رویدادی در دست نیست.

پیوند سخت‌شامه بیش از ۱۶۰ مورد CJD متعاقب انجام پیوند سخت‌شامه ثبت شده است. به‌نظر می‌رسد که تمامی این پیوندها از یک شرکت سازندهٔ واحد تهیه شده‌اند که اقدامات آماده‌سازی آن برای غیرفعال‌کردن پریون‌های انسانی ناکافی بوده است. یک مورد CJD نیز پس از ترمیم پارگی پردهٔ صماخ با استفاده از پیوند پریکارد رخ داده است.

هورمون رشد انسانی و درمان با گنادوتروپین هیپوفیز

انتقال پریون‌های CJD از فرآورده‌های هورمون رشد انسانی (hGH) آلودهٔ مشتق از هیپوفیز انسان‌ها، علت ایجاد اختلالات مخچه‌ای مهلک همراه با دمانس در بیش از ۱۸۰ بیمار ۱۰ تا ۴۱ ساله بوده است. این بیماران، هر ۴-۲ روز یک‌بار و به‌مدت ۱۲-۴ سال، hGH تزریقی دریافت می‌کردند. اگر فرض را بر آن بگذاریم که این بیماران به‌دلیل تزریق فرآورده‌های hGH آلوده به پریون دچار CJD شده‌اند، دورهٔ انکوباسیون احتمالی بین ۴ تا ۳۰ سال متغیر است. امروزه تنها hGH نوترکیب با هدف‌های درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد تا دیگر آلودگی احتمالی با پریون‌ها مایهٔ نگرانی نباشد. در زنانی که گنادوتروپین هیپوفیز انسانی دریافت می‌کرده‌اند، چهار مورد CJD رخ داده است.

واریانت CJD

محدود بودن vCJD به برخی نواحی خاص جغرافیایی و زمان‌بندی آن، این احتمال را مطرح کرد که پریون‌های BSE از طریق مصرف گوشت گاو آلوده به انسان منتقل شده باشند. بیش از ۱۹۰ مورد vCJD رخ داده است، که بیش از ۹۰ درصد از آنها در بریتانیا بوده است. vCJD در افرادی نیز گزارش شده است که در کشورهای فرانسه، ایرلند، ایتالیا، هلند، پرتغال، اسپانیا، عربستان سعودی، ایالات متحده، کانادا، و ژاپن زندگی می‌کنند یا از این کشورها مهاجرت کرده‌اند.

کاهش پیوستهٔ تعداد موارد vCJD در طول دههٔ گذشته حکایت از آن دارد که اپیدمی بیماری پریونی در اروپا (و مشابه آنچه در مورد BSE و کورو مشاهده شده است) رخ نخواهد داد. آنچه مسلم است، گوشت آلوده به پریون نباید وارد منابع غذایی انسان شود.

متقاعدکننده‌ترین شواهد دال بر آنکه vCJD در اثر پریون‌های BSE ایجاد می‌شود، از آزمایشاتی بر روی موش‌هایی حاصل شدند که تراژن PrP گاوی را بیان می‌کردند. هم پریون‌های BSE و هم پریون‌های vCJD، به‌نحوی اثربخش و با دوره‌های انکوباسیون مشابه، به این موش‌های تراژنی انتقال یافتند. برخلاف پریون‌های sCJD، پریون‌های vCJD قادر نبودند بیماری را به‌نحوی اثربخش به موش‌هایی انتقال دهند که تراژن PrP انسانی- موشی آمیزه‌ای را بیان می‌کردند. نتایج مطالعات قبلی بر روی موش‌های تراژنی حکایت از آن داشتند که vCJD و BSE ممکن است از یک منبع واحد نشأت گرفته باشند، زیرا هر دو تلقیحه، سبب انتقال بیماری با دوره‌های انکوباسیون مشابه ولی بسیار طولانی می‌شدند.

تلاش برای تعیین خاستگاه پریون‌های vCJD و BSE، برپایهٔ دو مجموعه مطالعات استوار بود: مطالعاتی بر روی انتقال آنها به موش که برخی از آنها پیش از این شرح داده شد؛ و مطالعاتی بر روی صورت‌بندی و گلیکوزیلاسیون PrP^{Sc}. یک فرضیه این بود که صورت‌بندی خاصی از PrP^{Sc} گاوی، برای مقاومت در برابر حرارت در حین فرآیند ارائه انتخاب شده و سپس مجدداً چندین نوبت (و در هنگام ذبح گاوهای مبتلا به عفونت ناشی از خوردن وعدهٔ غذایی گوشت و استخوان [MBM] آلوده و قرار دادن دل و جگر و کله و پاچهٔ آنها در MBM بعدی) انتخاب می‌گردد. با محافظت از منابع گوشت گاو در اروپا، موارد vCJD نیز عملاً حذف شدند.

نوروپاتولوژی

در اغلب موارد، در مغز بیماران مبتلا به CJD در معاینهٔ ظاهری هیچ‌گونه اختلال قابل‌تشخیصی مشاهده نمی‌شود. بیمارانی که چند سال زنده می‌مانند، دچار درجات متغیری از آتروفی مغز هستند.

در زیر میکروسکوپ نوری، شاه‌علامت‌های آسیب‌شناختی CJD عبارت‌اند از اضمحلال اسفنجی- شکل و گلیوز آستروسیتی. عدم وجود پاسخ التهابی در CJD و سایر بیماری‌های پریونی، یکی از ویژگی‌های آسیب‌شناختی مهم این اختلالات اضمحلالی است. وجه مشخصهٔ اضمحلال اسفنجی- شکل عبارت است از واکوئل‌های پرشمار ۱ تا ۵ میکرومتری در نوروپیل بین اجسام سلولی عصب‌ها. معمولاً تغییرات اسفنجی- شکل در قشر مغز، پوتامن، هستهٔ دُم‌دار، تالاموس، و لایهٔ مولکولی مخچه رخ می‌دهد. گلیوز آستروسیتی از ویژگی‌های ثابت ولی غیراختصاصی بیماری‌های پریونی است. تکثیر گستردهٔ آستروسیت‌های فیبروز، در سرتاسر مادهٔ خاکستری مغز آلوده به پریون‌های CJD یافت می‌شود. فرآیندهای آستروسیتی پر شده از رشته‌های نازک گلیال، شبکه‌های گسترده‌ای را تشکیل می‌دهند.

پلاک‌های آمیلوئید، در قریب به ۱۰ درصد از موارد CJD یافت شده‌اند. پریون‌های CJD تخلیص‌شدهٔ به‌دست آمده از

انسان و حیوان، در هنگامی که در حین پروتئولیز محدود، در معرض تماس با دترجنت قرار می‌گیرند، ویژگی‌های فراساختاری و بافتی- شیمیایی آمیلوئید را بروز می‌دهند. در هنگام نخستین نوبت انتقال بیماری از موارد CJD ژاپنی انسانی به موش، پلاک‌های آمیلوئید در مغز موش نیز یافت شده است. این پلاک‌ها با آنتی‌بادی‌های تولید شده برعلیه PrP رنگ می‌گیرند.

پلاک‌های آمیلوئید بیماری GSS، از نظر شکل ظاهری از پلاک‌های آمیلوئید اسکراپی یا کورو متمایز هستند. پلاک‌های GSS از یک هستهٔ مرکزی متراکم از آمیلوئید تشکیل یافته‌اند که توسط گلبول‌های کوچک‌تری از آمیلوئید احاطه شده‌اند، و به‌لحاظ فراساختاری، شامل شبکه‌ای از رشته‌های باریک شعاعی از فیبریل‌های آمیلوئید و بدون اضمحلال عصبی یا اضمحلال عصبی بسیار مختصر هستند. این پلاک‌ها ممکن است در سرتاسر مغز پراکنده بوده، ولی بیشتر در مخچه یافت می‌شوند، و در اغلب موارد در مجاورت عروق خونی قرار دارند. در برخی از موارد بیماری GSS، آنژیوپاتی کنگوفیلیک دیده شده است.

یکی از ویژگی‌های مشخصه در vCJD، عبارت است از وجود «پلاک‌های پر زرق و برق»، که از یک هستهٔ مرکزی از آمیلوئید PrP تشکیل یافته که با الگویی مشابه با گلبرگ‌های گل، توسط واکوئل‌هایی احاطه شده است.

علایم بالینی

علایم مقدماتی غیراختصاصی در قریب به یک سوم از بیماران مبتلا به CJD رخ داده و ممکن است شامل خستگی، اختلال خواب، کاهش وزن، سردرد، اضطراب، سرگیجه، کسالت، و درد مبهم باشند. اکثر بیماران مبتلا به CJD با اختلالاتی در عملکرد قشری عالی‌تر مراجعه می‌کنند. به‌همین ترتیب، علایم روان‌پزشکی مانند افسردگی، روان‌پریشی، و توهم بینایی در اغلب موارد از علایم مشخصهٔ بیماری هستند. این اختلالات تقریباً همواره ظرف مدت چند هفته تا چند ماه پیشرفت کرده و به حالتی از دمانس مفرط تبدیل می‌شوند که با اختلال حافظه، اختلال در قضاوت، و کاهش تقریباً تمامی جنبه‌های عملکرد ذهنی مشخص می‌گردند. شمار معدودی از بیماران، با اختلال بینایی یا اختلالات ناشی از مخچه در هماهنگی و راه‌رفتن تظاهر می‌کنند. در اغلب موارد، دمانس پیشرونده به‌سرعت متعاقب این اختلالات مخچه‌ای ایجاد می‌شود. مشکلات بینایی اغلب با تاری دید و کاهش حدت بینایی آغاز شده، و دمانس به‌سرعت متعاقب آنها ایجاد می‌گردد.

سایر علایم و نشانه‌ها شامل موارد زیر هستند: اختلال عملکرد خارج‌هرمی که به‌صورت ریژیدیته، چهرهٔ نقاب‌مانند، یا (با شیوع کمتر) حرکات کُرِئوآتتوئید تظاهر می‌کنند؛ نشانه‌های هرمی (معمولاً خفیف)؛ تشنج (معمولاً حرکتی عمده)؛ آتروفی چشم؛ و نشانه‌های نباتی مانند تغییراتی در وزن، دما، تعریق، یا قاعدگی.

میوکلونوس اکثر بیماران (حدود ۹۰ درصد) مبتلا به CJD، دچار میوکلونوسی هستند که در زمان‌های متغیری در سیر بیماری ظاهر می‌شود. میوکلونوس برخلاف سایر حرکات غیر ارادی، در حین خواب نیز تداوم می‌یابد. میوکلونوس یکه‌خوردنی، که در اثر صداهای بلند یا نورهای شدید ایجاد می‌گردد، شایع است. تأکید بر این نکته مهم است که میوکلونوس، نه اختصاصی است و نه محدود به CJD، و معمولاً در اواخر سیر CJD رخ می‌دهد. دمانس و میوکلونوس می‌توانند به‌دلایل زیر نیز رخ دهند: AD (فصل ۴۴۸)؛ دمانس همراه با اجسام لویی (فصل ۴۴۸)؛ اضمحلال قشری- قاعده‌ای (فصل ۴۴۸)؛ انسفالیت کریپتوکوکی (فصل ۲۳۹)؛ یا نوعی اختلال صرع میوکلونیک به‌نام بیماری آنوریخت- لاندبورگ (فصل ۴۴۵).

سیر بالینی در موارد ثبت شده از انتقال تصادفی CJD به انسان، دورهٔ انکوباسیون ۱/۵ تا ۲ سال پیش از ایجاد بیماری بالینی مشاهده شده است. در سایر موارد، دوره‌های انکوباسیونی تا ۴۰ سال نیز گزارش شده‌اند. اکثر بیماران مبتلا به CJD، ۱۲-۶ ماه پس از آغاز علایم و نشانه‌های بیماری زنده مانده، درحالی‌که برخی از آنها نیز تا ۵ سال زنده می‌مانند.

تشخیص

مجموعه‌ای از دمانس، میوکلونوس، و تکانه‌های الکتریکی دوره‌ای در بیمار ۶۰ سالهٔ بدون تب، معمولاً بیانگر CJD است. اختلالات بالینی در CJD، محدود به CNS هستند. وجود تب، افزایش سرعت رسوب گلبولی، لکوسیتوز در خون، یا پلئوسیتوز در مایع مغزی- نخاعی (CSF) باید پزشک را به وجود علت دیگری برای توجیه اختلال عملکرد CNS فرد بیمار مشکوک

سازد، هرچند که موارد نادری از CJD نیز وجود دارند که در آنها، پلئوسیتوز خفیف در CSF دیده می‌شود.

در شکل‌های ارثی و مسری این بیماری، تغییراتی در سیر معمول بیماری دیده می‌شوند. میانگین سن شروع بیماری در fCJD، پایین‌تر از sCJD است. در بیماری GSS، آتاکسی معمولاً علامت بارز و ابتدایی بوده، و دمانس در اواخر سیر بیماری رخ می‌دهد. بیماری GSS زودتر از CJD ایجاد شده (با میانگین سن ۴۳ سال)، و معمولاً سرعت پیشرفت کمتری در مقایسه با CJD دارد؛ مرگ معمولاً ظرف مدت ۵ سال پس از آغاز بیماری رخ می‌دهد. وجه مشخصهٔ FFI عبارت است از بی‌خوابی و بد- خودکاری (دیس‌اُتونومی)؛ دمانس تنها در مرحلهٔ انتهایی بیماری رخ می‌دهد. موارد تک‌گیر نادر نیز شناسایی شده‌اند. vCJD دارای سیر بالینی غیرعادی بوده، که با علایم مقدماتی روان‌پزشکی بارز همراه است که می‌توانند شامل توهم بینایی و آتاکسی زودرس باشند، درحالی که دمانس آشکار معمولاً از نشانه‌های دیرهنگام vCJD به‌شمار می‌رود.

تشخیص افتراقی

بسیاری از بیماری‌ها، علایم و نشانه‌های CJD را تقلید می‌کنند. دمانس همراه با اجسام لویی (فصل ٤٤٨) شایع‌ترین اختلالی است که ممکن است با CJD اشتباه گرفته شود، و می‌تواند به‌صورت تحت‌حاد و با دلیریوم، میوکلونوس، و علایم خارج‌هرمی تظاهر کند. سایر اختلالات اضمحلال عصبی (فصل ٤٤٨) که باید مد نظر قرار گیرند عبارت‌اند از AD، FTD، اضمحلال قشری- قاعده‌ای، فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده، لیپوفوشینوز سروئید، و صرع میوکلونیک همراه با اجسام لافورا (فصل ٤٤٥). عدم وجود اختلالاتی در MRI به‌روش بازیابی معکوس با جریان مایع (FLAIR)، تقریباً در تمامی موارد می‌تواند این بیماری‌های ایجادکنندهٔ دمانس را از CJD افتراق دهد.

انسفالوپاتی هاشیموتو، که به‌صورت انسفالوپاتی پیشروندهٔ تحت‌حاد همراه با میوکلونوس و کمپلکس‌های سه‌مرحله‌ای دوره‌ای در EEG تظاهر می‌کند، باید در تمامی موارد مشکوک به CJD رد شود. این بیماری با یافتن عیارهای بالایی از آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبولین یا ضد تیروئید پراکسیداز (ضد میکروزومی) در خون تشخیص داده شده و با درمان گلوکوکورتیکوئیدی بهبود می‌یابد. در انسفالوپاتی هاشیموتو

برخلاف CJD، معمولاً نوساناتی در شدت ابتلا دیده می‌شود.

واسکولیت‌های درون‌جمجمه‌ای (فصل ۳۸۵) می‌توانند تقریباً تمامی علایم و نشانه‌های ناشی از CJD را ایجاد کنند که گاهی بدون اختلالات سیستمیک هستند. میوکلونوس استثنائاً در واسکولیت مغزی دیده شده، ولی تشنج کانونی می‌تواند تابلوی بالینی را پیچیده سازد. سردرد شدید، عدم وجود میوکلونوس، تغییرات مرحله- به- مرحله در اختلالات حاصله، غیرطبیعی بودن CSF، و تغییرات کانونی در مادهٔ سفید در MRI یا اختلالاتی در آنژیوگرافی، همگی به‌نفع واسکولیت هستند.

بیماری‌های پارانئوپلاستیک (فصل ۱۲۲) و به‌ویژه انسفالیت لیمبیک و انسفالیت قشر مغز نیز می‌توانند علایم و نشانه‌های CJD را تقلید کنند. در بسیاری از این بیماران، دمانس پیش از تشخیص تومور ظاهر شده و در برخی از آنان نیز، هیچ‌گاه هیچ توموری یافت نمی‌شود. شناسایی آنتی‌بادی‌های پارانئوپلاستیک، اغلب تنها روش افتراق این بیماری‌ها از CJD است.

از سایر بیماری‌هایی که می‌توانند علایم و نشانه‌های CJD را شبیه‌سازی کنند می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: نوروسیفیلیس (فصل ۲۰٦)، کمپلکس دمانس ایدز (فصل ۲۲٦)، لُکوانسفالوپاتی چند- کانونی پیشرونده (فصل ١٦٤)، پان‌انسفالیت اسکلروزان تحت‌حاد، پان‌انسفالیت سرخجه‌ای پیشرونده، انسفالیت هرپس سیمپلکس (فصل ١٦٤)، تومور درون‌جمجمه‌ای منتشر (گلیوماتوز سربری؛ فصل ۱۱۸)، انسفالوپاتی آنوکسیک، دمانس دیالیز، اورمی، انسفالوپاتی کبدی، انسفالوپاتی خود- ایمن کانال پتاسیمی وابسته به‌ولتاژ (VGkC)، و مسمومیت با لیتیم یا بیسموت.

تست‌های آزمایشگاهی

در تنها تست‌های تشخیصی اختصاصی برای CJD و سایر بیماری‌های پریونی انسانی، PrP^{Sc} اندازه‌گیری می‌شود. در رایج‌ترین روش مورد استفاده، پروتئولیز محدود انجام می‌گیرد که سبب تولید PrP 27-30 می‌شود، که پس از دناتوره شدن، توسط عیارسنجی ایمونولوژیکی شناسایی می‌گردد. روش عیارسنجی ایمونولوژیک وابسته به صورت‌بندی (CDI) بر اساس اپی‌توپ‌های دارای واکنش ایمنی استوار است که در PrP^{C} بیان شده ولی در PrP^{Sc} مدفون باقی می‌مانند. در انسان،

چنانچه در بیوپسی از مغز، PrP^{Sc} شناسایی شود، تشخیص CJD تأیید می‌شود. اگر هیچ تلاشی برای اندازه‌گیری PrP^{Sc} انجام نگیرد، ولی مجموعهٔ تغییرات آسیب‌شناختی که اغلب در CJD یافت می‌شوند، در بیوپسی از مغز مشاهده شوند، آنگاه به‌لحاظ منطقی می‌توان گفت که تشخیص قطعی است (به مبحث «نوروپاتولوژی» در سطرهای قبل رجوع کنید). بالا بودن حساسیت و اختصاصیت تشکیل روبان‌های قشری و افزایش شدت سیگنال عقده‌های قاعده‌ای در MRI به‌روش انتشار و FLAIR برای تشخیص CJD، نیاز به بیوپسی از مغز در بیماران مشکوک به CJD را به‌شدت کاهش داده است. از آنجایی که PrP^{Sc} به‌صورت یکنواخت در سرتاسر CNS پراکنده نمی‌شود، فقدان PrP^{Sc} در یک نمونهٔ محدود مانند بیوپسی، وجود بیماری پریونی را رد نمی‌کند. در کالبدشکافی نیز نمونه‌های کافی از مغز باید هم برای عیارسنجی ایمونولوژیکی PrP^{Sc} (ترجیحاً به‌روش CDI) و هم برای انجام بررسی ایمنی- بافتی- شیمیایی بر روی مقاطع بافتی، گرفته شوند.

برای تأیید تشخیص sCJD یا بیماری پریونی خانوادگی، لازم است توالی ژن *PRNP* تعیین شود. یافتن توالی ژنی *PRNP* نوع وحشی، مطرح کردن تشخیص sCJD را امکان‌پذیر می‌سازد، البته مشروط بر آنکه هیچ‌گونه شرح حالی دال بر عفونت ناشی از یک منبع برون‌زاد از پریون‌ها وجود نداشته باشد. شناسایی جهشی در توالی ژن *PRNP* که یک جایگزین اسید آمینه‌ای غیرمحافظت‌شده را رمزگردانی می‌کند، به‌نفع بیماری پریونی خانوادگی است.

سی‌تی‌اسکن می‌تواند طبیعی بوده یا آتروفی قشری را نشان دهد. MRI نقش ارزشمندی در افتراق sCJD از اکثر بیماری‌های دیگر را برعهده دارد. در توالی‌های FLAIR و تصویربرداری به‌روش انتشار، ایجاد روبان قشری و افزایش شدت سیگنال در عقده‌های قاعده‌ای در قریب به ۹۰ درصد از بیماران مشاهده می‌شود (شکل ۳-۴۵۳e). این الگو در سایر بیماری‌های اضمحلال عصبی مشاهده نشده، ولی به‌وفور در انسفالیت ویروسی، سندرم‌های پارانئوپلاستیک، یا تشنج دیده می‌شود. هنگامی که الگوی MRI تیپیک وجود دارد، چنانچه علایم و نشانه‌های بالینی مربوطه نیز وجود داشته باشند، تشخیص آسان‌تر می‌گردد. مع‌هذا، در برخی موارد از sCJD، این الگوی تیپیک مشاهده نشده و لازم است سایر رویکردهای تشخیصی ابتدایی نیز انجام شوند.



شکل ۳-۴۵۳e تصویربرداری MRI به‌روش T2 (بازیابی معکوس با جریان مایع)، که افزایش شدت سیگنال در قشر مغز بیمار مبتلا به CJD تک‌گیر را نشان می‌دهد. این حالت موسوم به «تشکیل روبان مغزی» به‌همراه افزایش شدت در عقده‌های قاعده‌ای در تصویربرداری به‌روش انتشار یا به‌روش T2، می‌تواند به تشخیص بیماری کروتزفلد- جاکوب کمک کند.

CSF تقریباً همواره طبیعی بوده، ولی ممکن است افزایش پروتئین و در مواردی نادر، پلئوسیتوز خفیف در آن دیده شود. اگرچه نوعی پروتئین استرس به‌نام ۳-۳-۱۴ در CSF برخی از بیماران مبتلا به CJD افزایش می‌یابد، ولی افزایش مشابهی در ۳-۳-۱۴ در بیماران مبتلا به سایر اختلالات نیز مشاهده می‌شود؛ لذا این افزایش، اختصاصی نیست. به‌همین ترتیب، افزایش تائو و اِنولاز مختص به نورون در CSF نیز در CJD رخ داده، ولی از نظر تشخیصی فاقد اختصاصیت است.

EEG اغلب در تشخیص CJD مفید است، هرچند فقط حدود ۶۰ درصد افراد، الگوی تیپیک را نشان می‌دهند. در طول مرحلهٔ ابتدایی *CJD*، EEG معمولاً طبیعی بوده یا آنکه فقط فعالیت تتای پراکنده را نشان می‌دهد. در اکثر موارد پیشرفته، تخلیه‌های نوک‌تیز سه- مرحله‌ای و چند- مرحله‌ای تکراری و با ولتاژ بالا مشاهده می‌شوند، ولی در بسیاری از موارد، وجود آنها ماهیت گذرا دارد. وجود این تکانه‌های دوره‌ای کلیشه‌ای با طول مدت کمتر از ۲۰۰ هزارم ثانیه، که هر ۲-۱ ثانیه یک‌بار رخ می‌دهند، تشخیص CJD را بسیار محتمل می‌سازد. این تخلیه‌ها در اغلب موارد ولی نه همیشه، متقارن هستند؛ البته

ممکن است دامنه در یک سمت، غالب باشد. با پیشرفت CJD، ریتم‌های زمینه‌ای طبیعی، حالت قطعه‌قطعه پیدا کرده و آهسته‌تر می‌شوند.

مراقبت از بیماران CJD

اگرچه CJD را نباید مسری یا واگیردار دانست، ولی احتمال انتقال آن وجود دارد. خطر تلقیح تصادفی توسط آئروسل‌ها بسیار اندک است؛ با این حال، اقداماتی که به تولید آئروسل منجر می‌شوند باید در محفظه‌ای ایمنی زیستی دارای گواهینامه انجام گیرند. اقدامات سطح ۲ ایمنی زیستی، استفاده از تجهیزات مناسب، و انجام در مراکز مجهز بدین منظور از سوی مراکز کنترل و پیشگیری بیماری و مؤسسات ملی سلامت توصیه شده‌اند. مشکل اصلی در مراقبت از بیماران مبتلا به CJD، عبارت است از آلوده شدن سهوی کارکنان مراقبت‌های بهداشتی در اثر فرو رفتن سوزن و زخم‌های نافذ. سوزن‌های الکتروانسفالوگرافی و الکترومیوگرافی نباید پس از انجام بررسی بر روی بیماران مبتلا به CJD، مجدداً استفاده شوند.

هیچ دلیلی وجود ندارد که متخصصان پاتولوژی یا سایر کارکنان سردخانه‌ها، از انجام کالبدشکافی بر روی بیمارانی که تشخیص بالینی آنها CJD بوده است، بهراسند. به‌نظر می‌رسد اقدامات میکروبیولوژیک استانداردی که در این کتاب ذکر شده‌اند، به‌همراه توصیه‌هایی اختصاصی دربارهٔ ضد عفونی کردن، اقدامات احتیاطی کافی برای مراقبت از بیماران مبتلا به CJD و کار با نمونه‌های آلودهٔ آنان باشند.

ضد عفونی کردن پریون‌های CJD

پریون‌ها در برابر اقدامات غیر فعال‌کنندهٔ رایج بسیار مقاوم بوده و اختلاف‌نظرهایی دربارهٔ بهترین شرایط استریل کردن وجود دارد. برخی پژوهشگران، افزودن NaOH ۱ نرمال در دمای اتاق را به مواد آلوده به CJD توصیه می‌کنند، ولی ما معتقدیم که این اقدام ممکن است برای استریل کردن کافی نباشد. اتوکلاو کردن در دمای ۱۳۴ درجهٔ سانتی‌گراد یا افزودن NaOH ۲ نرمال به‌مدت چندین ساعت برای استریل کردن پریون‌ها توصیه می‌شود. واژهٔ *استریلیزاسیون*، به نابودی کامل پریون‌ها اطلاق می‌شود؛ هرگونه قابلیت عفونت‌زایی باقی‌مانده می‌تواند مخاطره‌آمیز باشد. نتایج مطالعات اخیر نشان داده‌اند که پریون‌های sCJD متصل به سطوح فولاد ضد زنگ، به غیر فعال شدن به‌روش اتوکلاو کردن در دمای ۱۳۴ درجهٔ سانتی‌گراد به‌مدت ۲ ساعت مقاوم هستند؛ قرار دادن پریون‌های متصل در معرض تماس با نوعی محلول دترجنت اسیدی قبل از انجام اتوکلاو، سبب می‌شود که پریون‌ها نسبت به غیر فعال شدن، حساس گردند.

پیشگیری و درمان

هیچ‌گونه درمان اثربخش شناخته‌شده‌ای برای درمان CJD وجود ندارد. این یافته که فنوتیازین‌ها و آکریدین‌ها سبب مهار تشکیل PrP^{Sc} در سلول‌های کشت‌داده‌شده می‌گردند، به انجام مطالعات بالینی بر روی کیناکرین در بیماران مبتلا به CJD منجر شد. متأسفانه، کیناکرین نتوانست سبب کاهش سرعت ایجاد اختلال شناخت در CJD شود، شاید به این دلیل که غلظت این دارو در مغز به‌حد درمانی نرسید. اگرچه مهار سیستم انتقال P– گلیکوپروتئین (Pgp) سبب افزایش چشمگیر سطوح کیناکرین در مغز موش شد، ولی تجویز این دارو سبب افزایش طول مدت انکوباسیون پریون مربوطه نشده است. هنوز مشخص نیست که آیا می‌توان از چنین رویکردی برای درمان CJD استفاده کرد یا خیر.

پژوهشگران نشان داده‌اند که آنتی‌بادی‌های ضد PrP نیز همانند آکریدین‌ها می‌توانند سبب حذف PrP^{Sc} از سلول‌های کشت‌داده‌شده گردند. به‌علاوه، پژوهشگران نشان داده‌اند که وجود چنین آنتی‌بادی‌هایی در بدن موش (خواه به‌روش تزریقی تجویز شده باشند و خواه از یک تراژن تولید شده باشند) چنانچه پریون‌ها از طریق محیطی (مانند تلقیح درون‌صفاقی) وارد بدن شوند، سبب پیشگیری از ایجاد بیماری پریونی می‌شوند. البته در کمال تأسف، این آنتی‌بادی‌ها در موش‌هایی که پریون‌ها از طریق درون‌مغزی به آنها تلقیح شده بودند، اثربخش نبوده‌اند. چندین دارو و از جمله پنتوزان پلی‌سولفات و مشتقات فنیل‌هیدرازین و پورفیرین، چنانچه به‌صورت درون‌مغزی و در فاصلهٔ زمانی کوتاهی پس از تلقیح درون‌مغزی تجویز شوند، آغاز بیماری در حیوانات مربوطه را به‌تأخیر می‌اندازند.

پریون‌های متفاوتی که سایر بیماری‌های اضمحلال عصبی را ایجاد می‌کنند

امروزه حجم سریعاً فزاینده‌ای از متون علمی وجود دارد که نشان می‌دهد علاوه بر PrP، پروتئین‌های دیگری و از جمله بتا

آمیلوئید ($A\beta$)، تائو، آلفا- سینوکلئین، و هانتینگتین همگی می‌توانند به پریون تبدیل شوند **(فصل ۴۴۴e)**. نتایج مطالعات تجربی نشان داده است که موش تراژنی بیان‌کنندهٔ پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید جهش‌یافته (APP)، حدود یک سال پس از تلقیح پپتیدهای $A\beta$ صناعی پلیمریزه شده که به رشته‌های نازک آمیلوئید تبدیل شده‌اند، و یا تلقیح عصاره‌های تهیه شده از مغز بیماران مبتلا به AD، دچار پلاک‌های آمیلوئید حاوی فیبریل‌های متشکل از پپتید $A\beta$ می‌گردند. تجمعات تائوی جهش‌یافته در موش تراژنی و سلول‌های کشت‌داده‌شده می‌تواند سبب تجمع تائو و تبدیل آن به فیبریل‌هایی شود که شبیه به فیبریل‌های یافت‌شده در اجسام پیک و کلافه‌هایی از رشته‌های باریک عصبی هستند. چنین کلافه‌هایی در AD، FTDها، بیماری پیک، و برخی موارد از آسیب مغزی پس از تروما یافت شده‌اند، که تمامی‌شان احتمالاً در اثر ایزوفرم‌های پریونی از $A\beta$ و/ یا تائو ایجاد می‌گردند.

پژوهشگران در آن دسته از بیماران مبتلا به AD پیشرفته که پیوند نورون‌های جسم سیاه جنینی دریافت کرده بودند، توانستند حدود ۱۰ سال پس از پیوند، اجسام لویی حاوی آلفا- سینوکلئین غنی از صفحات بتا را در سلول‌های پیوند زده شده شناسایی کنند، که نشان می‌دهد آلفا- سینوکلئین بدتاخورده، از طریق آکسون، انتقال یافته و وارد نورون‌های پیوند زده شده می‌گردد، و در داخل این نورون‌ها سبب تجمع آلفا- سینوکلئین نوظهور و تبدیل آن به فیبریل‌هایی می‌شود که به‌یکدیگر پیوسته و اجسام لویی را تشکیل می‌دهند. این یافته‌ها به‌همراه نتایج مطالعات صورت گرفته بر روی آتروفی چند- سیستمی (MSA)، حکایت از آن دارند که این سینوکلئینوپاتی‌ها، در اثر پریون‌ها ایجاد می‌شوند. عصاره‌های هُموژن به‌دست آمده از بیماران مبتلا به MSA که به موش تراژنی تزریق شده بودند، سبب انتقال اضمحلال عصبی مهلک در ظرف مدت تقریباً ۳ ماه گردیدند؛ به‌علاوه، سینوکلئین نوترکیب تزریق شده به موش وحشی نیز موجب آغاز رسوب فیبریل‌های سینوکلئین شده بود.

به‌طور خلاصه، پژوهشگران همچنان در حال گردآوری شواهد و مدارک فراوانی هستند که نشان می‌دهند پروتئین‌های مسبب AD، PD، FTDها، ALS، و حتی HD صورتبندی‌های دیگری را به‌دست می‌آورند که حالت خود-تکثیری پیدا می‌کنند. هر یک از این بیماری‌های اضمحلال عصبی، در اثر پروتئین متفاوتی ایجاد می‌شود که صورتبندی آن تغییر کرده و به پریون تبدیل می‌گردد. پریون‌ها، ویژگی‌های پرشمار و مشترک زیر که بین بیماری‌های اضمحلال عصبی مشترک هستند را توجیه می‌کنند: (۱) افزایش میزان بروز با افزایش سن؛ (۲) پیشرفت پیوسته در طول سالیان متمادی؛ (۳) گسترش از یک ناحیه از CNS به ناحیهٔ دیگری از آن؛ (۴) وجود رسوب‌های پروتئینی متشکل از فیبریل‌های آمیلوئید؛ و (۵) آغاز دیررس شکل‌های ارثی از بیماری‌های اضمحلال عصبی. لازم به ذکر است که پلاک‌های آمیلوئید حاوی PrP^{Sc}، از ویژگی‌های غیر الزامی بیماری پریونی PrP در انسان و حیوان هستند. به‌علاوه، پلاک‌های آمیلوئید در AD، ارتباطی با میزان دمانس ندارند؛ معهذا، میزان پپتید $A\beta$ محلول (اُلیگومری) با اختلال حافظه و سایر اختلالات ذهنی در ارتباط است.

۴۵۴ اختلالات دستگاه عصبی خودمختار

Phillip A. Low, John W. Engstrom

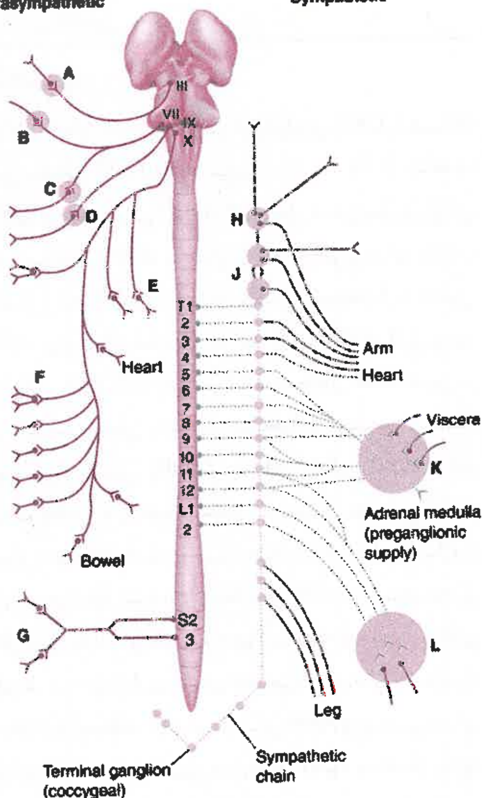
دستگاه عصبی خودمختار (ANS)، عصب‌رسانی به کل محور عصبی را برعهده داشته و بر تمامی دستگاه‌های عضوی تأثیر می‌گذارد؛ و فشار خون (BP)، تعداد ضربان قلب، خواب، و عملکرد مثانه و روده را تنظیم می‌کند. ANS به‌صورت خودکار عمل می‌کند؛ و اهمیت کامل آن تنها هنگامی مشخص می‌شود که عملکرد ANS مختل گشته و سبب ایجاد بد- خودکاری (دیس‌اتونومی) می‌گردد. **آن دسته از اختلالات هیپوتالاموس که سبب ایجاد اختلالاتی در هومئوستاز می‌شوند، در فصل‌های ۲۳ و ۴۰۱e شرح داده شده‌اند.**

سازماندهی کالبدشناختی

فعالیت ANS، توسط آن دسته از نورون‌های مرکزی تنظیم می‌شود که نسبت به درون‌دادهای آوران مختلف پاسخ می‌دهند. پس از یکپارچه‌سازی مرکزی اطلاعات آوران، برون‌داد خودمختار تنظیم می‌شود تا بتواند عملکرد دستگاه‌های عضوی مهم را مطابق با نیازهای کل بدن موجود زنده، امکان‌پذیر سازد.

اتصالات بین قشر مغز و مراکز خودمختار واقع در ساقهٔ مغزی، سبب هماهنگ شدن برون‌داد خودمختار با عملکردهای ذهنی عالی‌تر می‌شوند.

نورون‌های پیش‌عقده‌ای دستگاه عصبی پاراسمپاتیک، دستگاه عصبی مرکزی (CNS) را در اعصاب جمجمه‌ای سوم، هفتم، نهم، و دهم ترک کرده، درحالی‌که نورون‌های پیش‌عقده‌ای دستگاه عصبی سمپاتیک، نخاع را در حدفاصل بین نخستین قطعهٔ سینه‌ای و دومین قطعهٔ کمری ترک می‌نمایند (شکل ۱-۴۵۴). این نورون‌ها، حاوی میلین اندک هستند. نورون‌های پس‌عقده‌ای، که در عقده‌های واقع در خارج از CNS قرار دارند. خاستگاه عصب‌های خودمختار بدون میلین پس‌عقده‌ای هستند که عصب‌دهی اعضا و بافت‌های سرتاسر بدن را برعهده دارند. پاسخ‌های ارائه شده نسبت به تحریک سمپاتیک و پاراسمپاتیک، اغلب ماهیت آنتاگونیستی دارند (جدول ۱-۴۵۴)، که بیانگر تعاملات کاملاً هماهنگ در داخل CNS هستند؛ تغییرات حاصله در فعالیت پاراسمپاتیک و سمپاتیک، کنترل دقیق‌تری بر پاسخ‌های خودمختار (در مقایسه با آنچه از طریق تنظیم یک سیستم واحد امکان‌پذیر می‌بود) را فراهم می‌آورند.



Parasympathetic system
from cranial nerves III, VII, IX, X
and from sacral nerves 2 and 3

Sympathetic system
from T1-L2
Preganglionic fibers ....
Postganglionic fibers ———

- **A** Ciliary ganglion
- **B** Sphenopalatine (pterygopalatine) ganglion
- **C** Submandibular ganglion
- **D** Otic ganglion
- **E** Vagal ganglion cells in the heart wall
- **F** Vagal ganglion cells in bowel wall
- **G** Pelvic ganglia

- **H** Superior cervical ganglion
- **J** Middle cervical ganglion and inferior cervical (stellate) ganglion including T1 ganglion
- **K** Coeliac and other abdominal ganglia
- **L** Lower abdominal sympathetic ganglia

شکل ۱-۴۵۴ تصویری نمادین از دستگاه عصبی خودمختار.

استیل‌کولین (ACh)، عصب‌رسانهٔ پیش‌عقده‌ای برای هر دو بخش ANS و نیز عصب‌رسانهٔ پس‌عقده‌ای نورون‌های پاراسمپاتیک است؛ گیرنده‌های پیش‌عقده‌ای، از نوع نیکوتینی بوده و نورون‌های پس‌عقده‌ای، از نوع موسکارینی هستند. نوراپی‌نفرین (NA)، عصب‌رسانهٔ نورون‌های پس‌عقده‌ای سمپاتیک است (البته به‌استثنای نورون‌های کولینرژیک که عصب‌دهی غدد عرق اِکرین را برعهده دارند).

جدول ۱-۴۵۴ پیامدهای عملکردی فعال‌سازی طبیعی ANS

	سمپاتیک	پاراسمپاتیک
تعداد ضربان قلب	افزایش	کاهش
فشار خون	افزایش	کاهش مختصر
مثانه	افزایش تونوسیتهٔ اسفنکتر	ادرار کردن (کاهش تونوسیته)
تحرک روده	کاهش تحرک	افزایش
ریه	اتساع برونش	انقباض برونش
غدد عرق	تعریق	ـــــ
مردمک‌ها	اتساع	انقباض
غدد فوق کلیوی	آزادسازی کاتکول‌آمین	ـــــ
عملکرد جنسی	انزال، ارگاسم	نعوظ
غدد اشکی	ـــــ	اشک‌ریزش
غدد بناگوشی	ـــــ	ترشح بزاق

ارزیابی بالینی

طبقه‌بندی

اختلالات ANS ممکن است در اثر پاتولوژی CNS یا دستگاه عصبی محیطی (PNS) ایجاد شوند (جدول ۲-۴۵۴). نشانه‌ها و علایم مربوطه ممکن است در اثر مختل شدن بازوی آوران، مراکز پردازش CNS، یا بازوی وابران قوس‌های بازتاب (رفلکس) ایجاد شوند که پاسخ‌های خودمختار را کنترل می‌کنند. برای مثال، ضایعه‌ای در بصل‌النخاع، که در اثر تومور حفرهٔ خلفی ایجاد شده باشد، می‌تواند پاسخ‌های فشار خون در برابر تغییرات وضعیتی را مختل ساخته و سبب ایجاد هیپوتانسیون وضعیتی (OH) گردد. OH ممکن است در اثر ضایعات نخاعی یا رشته‌های عصبی وازوموتور محیطی (مانند نوروپاتی خودمختار دیابتی) نیز ایجاد شود. ضایعات بازوی وابران سبب ایجاد شدیدترین پایدارترین OH می‌شوند. محل مختل شدن بازتاب (رفلکس)، معمولاً با توجه به بافتار بالینی حاکم در بد- خودکاری (دیس‌اتونومی) موردنظر، به همراه استفادهٔ خردمندانه از تست‌های ANS و بررسی‌های تصویربرداری عصبی تعیین می‌شود. وجود یا عدم وجود نشانه‌های CNS، همراه بودن با پلی‌نوروپاتی حسی یا حرکتی، بیماری‌های طبی، مصرف دارو، و سابقهٔ خانوادگی اغلب مسائل مهمی هستند که باید مورد توجه قرار گیرند. برخی سندرم‌ها به‌سهولت در هیچ طرح طبقه‌بندی جای نمی‌گیرند.

علایم اختلال عملکرد خودمختار

تظاهرات بالینی ممکن است در اثر از بین رفتن عملکرد، فعالیت بیش از حد، یا بدتنظیمی مدارهای خودمختار ایجاد شوند. اختلالات عملکرد خودمختار را باید در بیماران مبتلا به OH بدون توجیه، سنکوپ، اختلال عملکرد خواب، تغییر در تعریق (تعریق بیش از حد یا کمتر از حد)، ناتوانی جنسی، یبوست یا سایر علایم گوارشی (نفخ، تهوع، استفراغ غذای مانده، اسهال)، یا اختلالات مثانه (تکرر ادرار، درنگ ادراری، یا بی‌اختیاری ادرار) مد نظر داشت. علایم ممکن است توزیعی گسترده و یا ناحیه‌ای داشته باشند. در شرح حال دستگاه عصبی خودمختار باید بر عملکردهای سیستمیک (BP، تعداد ضربان قلب، خواب، تب، تعریق) و درگیری دستگاه‌های عضوی مجزا (مردمک‌ها، روده، مثانه، عملکرد جنسی) متمرکز شویم. علایم خودمختار، یک پرسشنامهٔ خود- گزارشی است که می‌تواند برای ارزیابی رسمی مورد استفاده قرار گیرد. تشخیص اثرات تعدیل‌کنندهٔ سن نیز مهم است. برای مثال، OH در جوانان معمولاً سبب ایجاد سبکی سر شده، در حالی‌که در سالمندان، آهسته شدن فرآیندهای شناختی شایع‌تر است. علایم اختصاصی عدم تحمل وضعیتی، بسیار گوناگون هستند (جدول ۳-۴۵۴). علایم خودمختار، ممکن است بسیار متغیر باشند، که این امر بیانگر ماهیت پویای کنترل خودمختار بر روی عملکرد هومئوستاتیک است. برای مثال، OH ممکن است بسته به بستر عروقی ناحیه‌ای که تحت تأثیر دیس‌اتونومی قرار گرفته است، تنها در ساعات ابتدایی صبح، پس از صرف غذا، در حین ورزش، یا با افزایش دمای محیط بروز کند.

علایم ابتدایی ممکن است نادیده انگاشته شوند. ناتوانی جنسی، اگرچه برای نارسایی [عملکرد] خودمختار، اختصاصی نیست، ولی اغلب هشدار دهندهٔ نارسایی [عملکرد] خودمختار در مردان بوده و حتی ممکن است چند سال قبل از سایر علایم بروز کند (فصل ۶۷). کاهش فراوانی نعوظ خودبخود صبحگاهی ممکن است ماه‌ها قبل از اختلال در نعوظ شبانهٔ آلت و ایجاد ناتوانی کامل جنسی دیده شود. اختلال عملکرد مثانه ممکن است به‌طور زودهنگام در مردان و زنان (به‌ویژه در بیماران دارای علت CNS) بروز کند. پاهای سرد می‌تواند بیانگر افزایش انقباض وازوموتور محیطی باشد. بیماری مغز و نخاع در ترازی بالاتر از تراز نخاع کمری، ابتدا موجب تکرر ادرار و کاهش حجم مثانه و سرانجام بی‌اختیاری ادرار (مثانهٔ اسپاستیک یا نورون حرکتی فوقانی) می‌شود. در نقطهٔ مقابل، بیماری PNS رشته‌های عصبی خودمختار موجب افزایش حجم مثانه، تکرر ادرار، و بی‌اختیاری ناشی از سرریز کردن (مثانهٔ شل نورون حرکتی تحتانی) می‌گردد. اندازه‌گیری حجم مثانه (میزان ادرار باقی‌مانده پس از تخلیه) یک تست مفید بر بالین بیمار و برای افتراق اختلال عملکرد مثانهٔ نورون حرکتی فوقانی از تحتانی در مراحل ابتدایی دیس‌اتونومی است. اختلال عملکرد خودمختار گوارشی معمولاً به‌صورت یبوست شدید تظاهر می‌کند. اسهال (معمولاً در دیابت قندی) ممکن است به‌دلیل انتقال سریع محتویات یا فعالیت حرکتی ناهماهنگ رودهٔ باریک، و یا به‌دلیل اسموتیک و در اثر رشد بیش از حد باکتری‌ها به‌همراه استاز در رودهٔ باریک، ایجاد شود. اختلال در عملکرد ترشحی غدد، می‌تواند مشکلاتی را در دریافت غذا (به‌دلیل افزایش ترشح بزاق

جدول ۲-۴۵۴ طبقه‌بندی اختلالات خودمختار بالینی

I. اختلالات خودمختار همراه با درگیری مغز
- الف. همراه با اضمحلال چند- سیستمی
  - ۱. اضمحلال چند- سیستمی: نارسایی [عملکرد] خودمختار بارز به‌لحاظ بالینی
    - الف. آتروفی چند- سیستمی (MSA)
    - ب. بیماری پارکینسون همراه با نارسایی [عملکرد] خودمختار
    - ج. بیماری جسم لویی منتشر (برخی موارد)
  - ۲. اضمحلال چند- سیستمی: نارسایی [عملکرد] خودمختار معمولاً به لحاظ بالینی بارز نیست
    - الف. بیماری پارکینسون
    - ب. سایر اختلالات خارج‌هرمی (آتروفی‌های نخاعی- مخچه‌ای ارثی، فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده، اضمحلال قشری- قاعده‌ای، بیماری ماچادو- جوزف، سندرم X شکننده [FXTAS])
- ب. بدون همراهی با اضمحلال چند- سیستمی (اختلالات CNS کانونی)
  - ۱. اختلالاتی که عمدتاً ناشی از درگیری قشر مغز هستند
    - الف. ضایعات قشر پیشانی که سبب ایجاد بی‌اختیاری ادرار/ روده می‌شوند
    - ب. تشنج کانونی (قطعهٔ گیجگاهی یا کمربندی قدامی)
    - ج. انفارکتوس مغزی قطعهٔ جزیره‌ای
  - ۲. اختلالات مدارهای لیمبیک و پارالیمبیک
    - الف. سندرم شاپیرو (عدم تشکیل جسم پینه‌ای، هیپرهیدروز، هیپوترمی)
    - ب. تشنج خودمختار
    - ج. انسفالیت لیمبیک
  - ۳. اختلالات هیپوتالاموس
    - الف. کمبود تیامین (سندرم ورنیکه- کورساکوف)
    - ب. سندرم دیانسفالی
    - ج. سندرم بدخیم نورولپتیک
    - د. سندرم سروتونین
    - ه. بی‌خوابی خانوادگی کشنده
    - و. سندرم‌های هورمون ضد ادراری (ADH) (شامل دیابت بی‌مزه، ترشح نامتناسب ADH)
    - ز. اختلالات تنظیم دما (هیپرترمی، هیپوترمی)
    - ح. اختلالات عملکرد جنسی
    - ط. اختلالات اشتها
    - ی. اختلالات BP/HR و عملکرد معده
    - ک. سندرم هورنر
  - ۴. اختلالات ساقهٔ مغزی و مخچه
    - الف. تومورهای حفرهٔ خلفی
    - ب. سیرنگوبولبی و ناهنجاری آرنولد- کیاری
    - ج. اختلالات کنترل BP (هیپرتانسیون، هیپوتانسیون)
    - د. آریتمی‌های قلبی
    - ه. آپنهٔ خواب مرکزی
    - و. نارسایی باروِرفلکس
    - ز. سندرم هورنر
    - ح. سندرم‌های مهره‌ای- قاعده‌ای و بصل‌النخاعی جانبی (والنبرگ)
    - ط. انسفالیت ساقهٔ مغزی

II. اختلالات خودمختار همراه با درگیری نخاع
- الف. کوادری‌پلژی تروماتیک
- ب. سیرنگومیلی
- ج. اضمحلال ترکیبی تحت‌حاد
- د. اسکلروز متعدد و نورومیلیت اوپتیکا
- ه. اسکلروز جانبی آمیوتروفیک
- و. کزاز
- ز. سندرم فرد سیفت
- ح. تومورهای نخاع

III. نوروپاتی‌های خودمختار
- الف. نوروپاتی‌های خودمختار حاد/ تحت‌حاد
  - ۱. گانگلیونوپاتی خودمختار خود- ایمنی تحت‌حاد (AAG)
    - الف. نوروپاتی خودمختار پارانئوپلاستیک تحت‌حاد
    - ب. سندرم گیلن- باره
    - ج. بوتولیسم
    - د. پورفیری
    - ه. نوروپاتی‌های خودمختار ناشی از دارو- مواد محرک، محرومیت از مواد مخدر، منقبض‌کننده‌های عروقی، گشادکننده‌های عروقی، آنتاگونیست‌های گیرندهٔ بتا، آگونیست‌های بتا
    - و. نوروپاتی‌های خودمختار ناشی از توکسین
    - ز. نوروپاتی کولینرژیک تحت‌حاد
- ب. نوروپاتی‌های خودمختار محیطی مزمن
  - ۱. نوروپاتی رشته‌های نازک دیستال
  - ۲. نارسایی مرکب سمپاتیک و پاراسمپاتیک
    - الف. آمیلوئید
    - ب. نوروپاتی خودمختار دیابتی
    - ج. گانگلیونوپاتی خودمختار خود- ایمنی (پارانئوپلاستیک و نهان‌زاد)
    - د. نورونوپاتی حسی همراه با نارسایی [عملکرد] خودمختار
    - ه. دیس‌اتونومی خانوادگی (سندرم ریلی- دی)
    - و. کمبود ناشی از دیابت، اورمی، یا تغذیه
    - ز. دیس‌اتونومی ناشی از سالمندی
  - ۳. اختلالات ناشی از کاهش عدم تحمل وضعیتی: سنکوپ رفلکسی، POTS همراه با استراحت طولانی در بستر، همراه با فضانوردی، خستگی مزمن

علایم اختصاری: BP، فشار خون؛ CNS، دستگاه عصبی مرکزی؛ HR، تعداد ضربان قلب؛ POTS، سندرم تاکیکاردی ارتوستاتیک وضعیتی.

جدول ۳-۴۵۴ علایم عدم تحمل وضعیتی	
سبکی سر (گیجی)	٪۸۸
ضعف یا خستگی	٪۷۲
مشکلات شناختی (تفکر/ تمرکز)	٪۴۷
تاری دید	٪۴۷
رعشه	٪۳۸
سرگیجه	٪۳۷
رنگ‌پریدگی	٪۳۱
اضطراب	٪۲۹
تپش قلب	٪۲۶
احساس رطوبت و چسبندگی	٪۱۹
تهوع	٪۱۸

یا تحریک چشم ناشی از کاهش اشک‌ریزش) پدید آورد. گهگاه، افزایش دمای بدن و اتساع عروقی می‌تواند به‌دلیل عدم تعریق رخ دهد، زیرا تعریق، در حالت طبیعی نقش مهمی را در کاهش حرارت بدن برعهده دارد (فصل ۲۳). عدم تعریق پس از حمام گرم، در حین ورزش، یا در یک روز گرم، می‌تواند بیانگر نارسایی تولید عرق (سودوموتور) باشد.

OH (که *هیپوتانسیون وضعیتی یا ارتوستاتیک* نیز نامیده می‌شود) احتمالاً ناتوان‌کننده‌ترین علامت اختلال عملکرد خودمختار است. میزان شیوع OH نسبتاً بالا است، به‌ویژه هنگامی که OH ناشی از افزایش سن و دیابت قندی نیز در این میزان شیوع لحاظ شود (جدول ٤-٤٥٤). OH می‌تواند سبب ایجاد انواع گوناگونی از علایم شود، از جمله کم‌سو شدن یا از بین رفتن بینایی، سبکی سر، تعریق، کاهش شنوایی، رنگ‌پریدگی، و ضعف. سنکوپ هنگامی رخ می‌دهد که افت فشار خون، سبب مختل شدن خونرسانی مغز شود. از سایر تظاهرات مختل شدن رفلکس‌های فشاری می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: هیپرتانسیون در حالت خوابیده به‌پشت؛ تعداد ضربان قلبی که صرف‌نظر از وضعیت بدن، ثابت است؛ هیپوتانسیون پس از صرف غذا؛ و فشار خون شبانهٔ بیش از حد بالا. بسیاری از بیماران مبتلا به OH، قبلاً برای‌شان تشخیص هیپرتانسیون مطرح شده و یا دارای هیپرتانسیون هم‌زمان در حالت خوابیده به‌پشت هستند، که این امر بیانگر اهمیت فراوان رفلکس‌های

جدول ۴-۴۵۴ میزان شیوع هیپوتانسیون وضعیتی در اختلالات مختلف	
اختلال	**میزان شیوع**
افزایش سن	٪۲۰-۱۴
نوروپاتی دیابتی	٪۱۰
سایر نوروپاتی‌های خودمختار	۵۰-۱۰ در ۱۰۰۰۰۰
آتروفی چند- سیستمی	۱۵-۵ در ۱۰۰۰۰۰
نارسایی خالص [عملکرد] خودمختار	۳۰-۱۰ در ۱۰۰۰۰۰

فشاری در حفظ فشار خون طبیعی در حالت خوابیده به‌پشت و در وضعیت‌های مختلف است. بروز OH در بیماران تحت درمان با داروهای ضد هیپرتانسیون، می‌تواند بیانگر درمان بیش از حد لازم و یا آغاز نوعی اختلال خودمختار باشد. شایع‌ترین علل OH، غیر نورولوژیک هستند؛ و باید آنها را از علل نوروژنیک افتراق داد (جدول ٥-٤٥٤). **علل قلبی و نوروکاردیوژنیک سنکوپ در فصل ۲۷ شرح داده شده‌اند.**

برخورد با بیمار: هیپوتانسیون وضعیتی و سایر اختلالات ANS

نخستین گام در ارزیابی OH علامت‌دار عبارت است از رد علل قابل درمان. در هنگام گرفتن شرح حال، لازم است دربارهٔ مصرف داروهایی که ممکن است بر ANS تأثیر بگذارند، از بیمار پرسش شود (جدول ٦-٤٥٤). دسته‌های دارویی اصلی که می‌توانند سبب ایجاد OH شوند عبارت‌اند از دیورتیک‌ها، داروهای ضد هیپرتانسیون، داروهای ضد افسردگی، اتانول، نارکوتیک‌ها، انسولین، آگونیست‌های دوپامین، باربیتورات‌ها، و ترکیبات مسدودکنندهٔ کانال کلسیم. مع‌هذا، ایجاد OH توسط داروها ممکن است نخستین نشانهٔ یک اختلال خودمختار زمینه‌ای نیز باشد. در شرح حال، ممکن است علتی زمینه‌ای برای علایم (مانند دیابت، بیماری پارکینسون) یا سازوکارهای زمینه‌ای اختصاصی (مانند نارسایی پمپ قلبی، کاهش حجم درون‌عروقی) یافت شود. رابطهٔ علایم با صرف غذا (انباشت احشایی)، ایستادن پس از بیدار شدن از خواب در هنگام

جدول ۵-۴۵۴ علل غیر نوروژنیک هیپوتانسیون وضعیتی

نارسایی پمپ قلبی	**انباشت وریدی**
انفارکتوس میوکارد	الکل
میوکاردیت	اتساع بسترهای عروق احشایی پس از صرف غذا
پریکاردیت فشارنده	ورزش شدید همراه با اتساع بسترهای عروقی اسکلتی
تنگی آئورت	گرما: آب و هوای گرم، استحمام با آب گرم، تب
تاکی‌آریتمی‌ها	خوابیدن یا ایستادن به‌مدت طولانی
برادی‌آریتمی‌ها	سپسیس
نفروپاتی همراه با ازدست‌رفتن نمک	**داروها**
نارسایی غدهٔ فوق‌کلیوی	داروهای ضد هیپرتانسیون
دیابت بی‌مزه	دیورتیک‌ها
انسداد وریدی	وازودیلاتورها: نیترات‌ها، هیدرالازین
کاهش حجم درون‌عروقی	ترکیبات مسدودکنندهٔ گیرنده‌های آلفا و بتا
زور زدن یا بلندکردن اجسام سنگین، ادرارکردن، اجابت مزاج	ترکیبات رخوت‌زای دستگاه عصبی مرکزی: باربیتورات‌ها، ترکیبات افیونی
دهیدراسیون	ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای
اسهال، استفراغ	فنوتیازین‌ها
خونریزی	
سوختگی	
متابولیک	
نارسایی بخش قشری غدهٔ فوق کلیوی	
هیپوآلدوسترونیسم	
فئوکروموسیتوم	
کاهش شدید ذخایر پتاسیم	

صبح (کاهش حجم درون‌عروقی)، گرم شدن محیط (اتساع عروقی)، یا ورزش (اتساع شریانچه‌های عضلات) باید بررسی شود. طول مدت بین ایستادن تا بروز نخستین علامت و تا ایجاد حالت پیش‌سنکوپ (فصل ۲۷) باید برای درمان پیگیری شود.

معاینهٔ فیزیکی شامل اندازه‌گیری فشار خون و تعداد نبض در حالت خوابیده به‌پشت و ایستاده است. OH بنابه‌تعریف عبارت است از اُفت پایدار فشار خون سیستولیک (حداقل ۲۰ میلی‌متر جیوه) یا دیاستولیک (حداقل ۱۰ میلی‌متر جیوه)

جدول ۶-۴۵۴ برخی داروهایی که بر عملکرد خودمختار تأثیر می‌گذارند

علامت	دستهٔ دارویی	مثال‌های اختصاصی
ناتوانی جنسی	ترکیبات افیونی	تایلنول شمارهٔ ۳
	استروئیدهای آنابولیک	ـــــ
	برخی داروهای ضد آریتمی	پرازوسین
	برخی داروهای ضد هیپرتانسیون	کلونیدین
	برخی دیورتیک‌ها	بنازپریل
	برخی SSRIها	ونلافاکسین
احتباس ادرار	ترکیبات افیونی	فنتانیل
	داروهای ضد احتقان	بروم‌فنیرآمین
		دیفن‌هیدرامین
تعریق	برخی داروهای ضد هیپرتانسیون	آملودیپین
	برخی SSRIها	سیتالوپرام
	ترکیبات افیونی	مورفین
هیپوتانسیون	ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای	آمی‌تریپ‌تیلین
	بتا بلاکرها	پروپرانولول
	دیورتیک‌ها	هیدروکلروتیازید
	مسدودکننده‌های کانال کلسیم	وراپامیل

علامت اختصاری: SSRIها، مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین.

پس از گذشت ۳-۲ دقیقه از ایستادن. در علل غیر نوروژنیک OH (مانند کاهش حجم مایعات بدن)، اُفت فشار خون با افزایش جبرانی تعداد ضربان قلب به‌میزان بیش از ۱۵ ضربه در دقیقه همراه است. یک نشانهٔ راهنما که بیمار دچار OH نوروژنیک است، آن است که OH در اثر عوامل استرس‌زای خودمختار (صرف غذا، استحمام با آب گرم، یا ورزش) ایجاد شده یا تشدید می‌گردد. معاینهٔ نورولوژیک باید شامل بررسی وضعیت ذهنی (اختلالات اضمحلال عصبی)، اعصاب جمجمه‌ای (اختلال در نگاه رو به پایین با فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده؛ مردمک‌های غیرطبیعی با سندرم هورنر یا آدی)، تونوسیتهٔ حرکتی (بیماری پارکینسون و پارکینسونیسم)، و حس (نوروپاتی‌ها) باشد. در بیمارانی که

تشخیص روشنی در ابتدای امر برای‌شان مطرح نیست، ارزیابی پیگیرانهٔ هر چند ماه یک‌بار یا در هنگام تشدید علایم، می‌تواند علت زمینه‌ای را مشخص سازد.

در بیماران دچار علایمی از تغییر تعریق (هیپرهیدروز یا هیپوهیدروز)، گاستروپارزی (نفخ، تهوع، استفراغ غذای مانده)، ناتوانی جنسی، یبوست، یا اختلالات مثانه (تکرر ادرار، درنگ ادراری، یا بی‌اختیاری)، باید احتمال وجود اختلالاتی در عملکرد خودمختار را مد نظر داشت.

بررسی دستگاه خودمختار

تست‌های عملکرد خودمختار، برای تأیید اختلالات در موارد زیر مفید هستند: یافته‌های به‌دست آمده از شرح حال و معاینه، ما را به تشخیص قطعی نمی‌رسانند؛ شناسایی درگیری بدون علامت؛ یا پیگیری سیر نوعی اختلال خودمختار.

تغییر تعداد ضربان قلب به‌دنبال تنفس عمیق

این تست، بخش پاراسمپاتیک از رفلکس‌های قلبی- عروقی را از طریق عصب واگ بررسی می‌کند. نتایج حاصله، تحت تأثیر عوامل متعددی از جمله عوامل زیر قرار می‌گیرند: وضعیت قرارگیری فرد (خوابیده، نشسته، یا ایستاده)، تعداد و عمق تنفس (۶ تنفس در دقیقه و ظرفیت حیاتی پُرزور [FVC] بیش از ۱/۵ لیتر، مطلوب هستند)، سن، داروهای مصرفی، وزن، و میزان هیپوکاپنی. تفسیر نتایج، مستلزم مقایسهٔ داده‌های تست با نتایج حاصل از گروه شاهد هم‌سن است که تحت شرایط یکسانی بررسی شده باشند. برای مثال، محدودهٔ پایینی تغییر تعداد ضربان قلب طبیعی به‌دنبال تنفس عمیق در سنین کمتر از ۲۰ سال، بیش از ۲۰-۱۵ ضربان در دقیقه بوده، ولی برای افراد بالای ۶۰ سال، ۸-۵ ضربان در دقیقه است. تغییر تعداد ضربان قلب به‌دنبال تنفس عمیق (آریتمی سینوسی تنفسی) در اثر تجویز آتروپین (آنتاگونیست گیرندهٔ ACh موسکارینی) از بین می‌رود، ولی تحت تأثیر مهار پس‌عقده‌ای سمپاتیک (مثلاً به‌دنبال تجویز پروپرانولول) قرار نمی‌گیرد.

پاسخ والسالوا این پاسخ (جدول ۷-۴۵۴)، یکپارچگی کنترل بارورفلکسی تعداد ضربان قلب (پاراسمپاتیک) و فشار خون (آدرنرژیک) را ارزیابی می‌کند. در شرایط طبیعی، افزایش فشار خون در پیاز کاروتید، سبب کاهش تعداد ضربان قلب (افزایش تونوسیتهٔ واگ) شده و کاهش فشار خون نیز سبب افزایش تعداد ضربان قلب (کاهش تونوسیتهٔ واگ) می‌شود. پاسخ والسالوا در وضعیت خوابیده به‌پشت بررسی می‌شود. فرد آزمودنی، در برابر گلوت بسته (یا به‌داخل مانومتری که فشار بازدمی را در رقم ۴۰ میلی‌متر جیوه ثابت نگه می‌دارد)، عمل بازدم را به‌مدت ۱۵ ثانیه انجام می‌دهد و پزشک نیز تغییرات ایجاد شده در تعداد ضربان قلب و فشار خون ضربه- به- ضربه را اندازه‌گیری می‌کند. پاسخ فشار خون و تعداد ضربان قلب در برابر مانور والسالوا، دارای چهار مرحله است. مراحل I و III، مکانیکی بوده و با تغییرات ایجاد شده در فشار درون قفسهٔ سینه و درون شکم مرتبط هستند. در ابتدای مرحلهٔ II، کاهش بازگشت وریدی سبب کاهش حجم ضربه‌ای و فشار خون شده، و بدن با ترکیبی از تاکیکاردی رفلکسی و افزایش مقاومت کل عروق محیطی با آن مقابله می‌کند. افزایش مقاومت کل عروق محیطی سبب توقف کاهش فشار خون پس از گذشت حدود ۵ تا ۸ ثانیه از آغاز این مانور می‌شود. بخش انتهایی مرحلهٔ II با افزایش پیشروندهٔ فشار خون به‌سمت حد پایه یا فراتر از آن آغاز می‌شود. در مرحلهٔ IV، بازگشت وریدی و برون‌ده قلبی به حد طبیعی باز می‌گردند. انقباض پایدار شریانچه‌های محیطی و افزایش تونوسیتهٔ آدرنرژیک قلبی، سبب افزایش موقت فشار خون به رقمی بالاتر از حد طبیعی و برادیکاردی مرحلهٔ IV (که با واسطهٔ رفلکس گیرنده‌های فشاری رخ می‌دهد) می‌گردد.

عملکرد خودمختار در حین مانور والسالوا را می‌توان با استفاده از تغییرات تعداد ضربان قلب یا فشار خون ضربه- به- ضربه، اندازه‌گیری کرد. *نسبت والسالوا* بنابه‌تعریف عبارت است از حداکثر تاکیکاردی مرحلهٔ II تقسیم بر حداقل برادیکاردی مرحلهٔ IV (جدول ۸-۴۵۴). این نسبت، بیانگر یکپارچگی کل قوس گیرندهٔ فشاری و یکپارچگی رشته‌های وابران سمپاتیک است که به عروق خونی عصب می‌دهند.

عملکرد تولید عرق (سودوموتور) تعریق، در اثر

جدول ۷-۴۵۴ تغییرات طبیعی فشار خون و تعداد ضربان قلب در حین مانور والسالوا

مرحله	مانور	فشار خون	تعداد ضربان قلب	توضیحات
I	بازدم پُرزور در مقابل گلوتی که به‌طور ناقص بسته شده است	افزایش می‌یابد؛ فشرده شدن آئورت در اثر افزایش فشار درون قفسهٔ سینه	کاهش می‌یابد	مکانیکی
ابتدای II	ادامهٔ بازدم	کاهش می‌یابد؛ کاهش بازگشت وریدی به قلب	افزایش می‌یابد (تاکیکاردی رفلکسی)	کاهش تونوسیتهٔ واگ
انتهای II	ادامهٔ بازدم	افزایش می‌یابد؛ افزایش رفلکسی در مقاومت عروقی محیطی	با سرعت کمتری افزایش می‌یابد	مستلزم سالم بودن پاسخ سمپاتیک وابران است
III	پایان بازدم	کاهش می‌یابد؛ افزایش ظرفیت پذیرش بستر ریوی	بیش از پیش افزایش می‌یابد	مکانیکی
IV	بازیابی	افزایش می‌یابد؛ تداوم انقباض عروقی و افزایش برون‌ده قلبی	برادیکاردی جبرانی	مستلزم سالم بودن پاسخ سمپاتیک وابران است

جدول ۸-۴۵۴ مسیرهای عصبی زمینه‌ای برخی تست‌های خودمختار استاندارد

تست ارزیابی شده	روش	عملکرد خودمختار
HRDB	۶ تنفس عمیق در دقیقه	عملکرد قلبی- واگی
نسبت والسالوا	فشار بازدمی، ۴۰ میلی‌متر جیوه به‌مدت ۱۵-۱۰ ثانیه	عملکرد قلبی- واگی
QSART	تست رفلکس آکسونی در ۴ جایگاه بر روی اندام‌ها	عملکرد تولید عرق پس‌عقده‌ای
BP_{BB} به مانور والسالوا	پاسخ BP_{BB} به مانور والسالوا	عملکرد آدرنرژیک: کنترل آدرنرژیک بارورفلکسی عملکرد وازوموتور و واگ
HUT	پاسخ BP_{BB} و تعداد ضربان قلب به HUT	پاسخ‌های آدرنرژیک و قلبی- واگی نسبت به HUT

علایم اختصاری: BP_{BB}، فشار خون ضربه- به- ضربه؛ HRDB، پاسخ تعداد ضربان قلب به تنفس عمیق؛ HUT، بالا آوردن سر؛ QSART، تست رفلکس آکسون سودوموتور کمی.

آزادسازی ACh از رشته‌های پس‌عقده‌ای سمپاتیک رخ می‌دهد. تست رفلکس آکسون سودوموتور کمّی (QSART) معیاری است برای سنجش عملکرد خودمختار ناحیه‌ای که با واسطهٔ تعریق ناشی از ACh انجام می‌پذیرد. کاهش یا عدم وجود این پاسخ، بیانگر وجود ضایعه‌ای در آکسون سودوموتور پس‌عقده‌ای است. برای مثال، تعریق در پا ممکن است به‌دلیل پلی‌نوروپاتی دیستال (برای مثال، در دیابت) کاهش یابد. تست تعریق تنظیم حرارتی (TST) نوعی معیار سنجش کیفی برای تولید عرق ناحیه‌ای در پاسخ به افزایش دمای بدن تحت شرایط کنترل‌شده است. پودر نشانگر که بر روی سطح قدامی بدن قرار داده می‌شود، به‌دنبال تولید عرق ناشی از افزایش دما، تغییر رنگ می‌دهد. الگوی تغییر رنگ، معیاری است برای سنجش ترشح عرق ناحیه‌ای. اگر هم QSART و هم TST، فقدان تعریق را نشان دهند، نوعی ضایعهٔ پس‌عقده‌ای وجود دارد. در ضایعهٔ پیش‌عقده‌ای، نتیجهٔ تست QSART طبیعی بوده ولی در تست TST، فقدان تعریق دیده می‌شود.

ثبت فشار خون وضعیتی مقادیر فشار خون ضربه- به- ضربه که در حالت‌های خوابیده به‌پشت، مایل با زاویهٔ

۷۰ درجه، و مایل به پشت اندازه‌گیری می‌شوند، برای تعیین مقادیر کمی نارسایی وضعیتی در کنترل فشار خون مفید هستند. قبل از ارزیابی تغییرات ایجاد شده در فشار خون در وضعیت مایل، اجازه دهید بیمار به‌مدت ۲۰ دقیقه در حالت خوابیده به‌پشت استراحت کند. تغییر فشار خون به‌همراه پایش تعداد ضربان قلب، برای ارزیابی بیماران مشکوک به OH یا سنکوپ بدون توجیه مفید است.

تست تخت مایل برای سنکوپ اکثریت قریب به‌اتفاق بیماران مبتلا به سنکوپ، دچار نارسایی [عملکرد] خودمختار نیستند. از تست تخت مایل می‌توان برای مطرح کردن تشخیص سنکوپ وازوواگال با حساسیت، اختصاصیت، و قابلیت تکرار مناسب استفاده کرد. بدین منظور، از پروتکل استانداردی استفاده می‌شود که نوع دستگاه مایل‌کننده، زاویه و طول مدت مایل شدن، و روش ایجاد اتساع عروقی (مانند اسپری نیتروگلیسرین یا نیتروگلیسرین زیرزبانی) را مشخص می‌سازد. مثبت شدن تست تحریک با نیتروگلیسرین، عود مجدد سنکوپ را پیش‌بینی می‌کند. توصیه‌های مربوط به انجام تست مایل کردن بیمار برای سنکوپ، در دستورالعمل‌های مورد اتفاق نظر گنجانده شده‌اند.

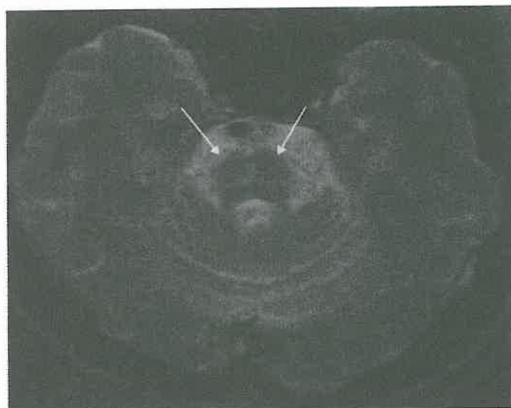
سندرم‌های اختصاصی اختلال عملکرد ANS

آتروفی چندسیستمی (فصل ۴۴۹)

آتروفی چندسیستمی (MSA) مقوله‌ای است مشتمل بر نارسایی [عملکرد] خودمختار (OH یا مثانهٔ نوروژنیک) و یکی از دو مورد پارکینسونیسم (MSA-p) یا نوعی سندرم مخچه‌ای (MSA-c). MSA-p شکل شایع‌تر به‌شمار می‌رود؛ پارکینسونیسم مربوطه نیز از آن جهت آتیپیک است که معمولاً با لرزش قابل‌ملاحظه یا پاسخ به لوودوپا همراه نیست. OH علامت‌دار ظرف مدت ۱ سال پس از آغاز پارکینسونیسم، پیش‌بینی‌کنندهٔ آن است که در نهایت، MSA-p در ۷۵ درصد بیماران ایجاد خواهد شد. میزان شیوع ناتوانی جنسی در مردان بسیار بالا است. اگرچه اختلالات خودمختار در بیماری پارکینسون پیشرفته شایع هستند (فصل ۴۴۹)، ولی شدت و میزان توزیع نارسایی [عملکرد] خودمختار در MSA شدیدتر بوده و گسترده‌تر است. انجام MRI از مغز، یک روش تشخیصی کمکی مفید است: در MSA-p، رسوب آهن در جسم مخطط ممکن است به‌صورت کاهش شدت سیگنال در T2 دیده شود، و در MSA-c، آتروفی مخچه وجود دارد که با افزایش مشخص سیگنال T2 در پل مغزی همراه است («نشانهٔ hot cross buns») (شکل ۲-۴۵۴). عصب‌رسانی آدرنرژیک پس‌عقده‌ای قلبی که با برداشت فلورودوپامین در توموگرافی با گسیل پوزیترون اندازه‌گیری می‌شود، در دیس‌اتونومی بیماری پارکینسون (PD) به‌شدت مختل می‌شود، ولی در MSA معمولاً طبیعی است. تغییرات نوروپاتولوژیک شامل از بین رفتن نورون‌ها و گلیوز در بسیاری از نواحی CNS و از جمله ساقهٔ مغزی، مخچه، جسم مخطط، و ستون سلول بینابینی- جانبی از نخاع سینه‌ای- کمری هستند.

MSA ناشایع بوده، و میزان شیوع آن ۵-۲ در ۱۰۰۰۰۰ برآورد می‌شود. آغاز آن در اواسط دههٔ ششم زندگی بوده، مردان اندکی بیش از زنان مبتلا می‌شوند، و اکثر موارد آن تک‌گیر هستند. این تشخیص را باید در بزرگسالان با سن بالای ۳۰ سال درنظر داشت که با OH یا بی‌اختیاری ادرار و یکی از دو مورد زیر مراجعه می‌کنند: پارکینسونیسمی که پاسخ چندانی به جایگزینی دوپامین نشان نمی‌دهد، یا نوعی سندرم مخچه‌ای. MSA معمولاً به‌صورت بی‌محابا و ظرف مدت ۱۰-۷ سال پس از شروع، به‌سمت مرگ پیشرفت می‌کند، ولی بقای بیش از ۱۵ سال نیز گزارش شده است. عواملی که پیش‌آگهی نامطلوب را پیش‌بینی می‌کنند عبارت‌اند از پیشرفت سریع ناتوانی، اختلال عملکرد مثانه، جنس مؤنث، زیرنوع MSA-p و سن بالاتر در هنگام آغاز بیماری. تلاش برای کاستن از سرعت پیشرفت MSA تاکنون با موفقیت همراه نبوده است (از جمله درمان‌های آزمایشی با لیتیم، هورمون رشد، ریلوزول، راساژیلین، ماینوسیکلین، و درمان آزمایشی اخیر با ریفامپیسین).

درمان برای OH نوروژنیک (ادامهٔ مطلب را ببینید)، اختلالات خواب و از جمله خُرخُر حنجره، یا اختلال عملکرد گوارشی و ادراری، علامتی است. درمان گوارشی شامل مصرف وعده‌های غذایی کوچک و مکرر، رژیم غذایی نرم، نرم‌کننده‌های مدفوع، و ترکیبات حجم‌دهنده است. درمان گاستروپارزی دشوار است؛ متوکلوپرامید سبب افزایش تخلیهٔ معده شده ولی به‌دلیل مسدودکردن گیرنده‌های دوپامینی مرکزی، سبب تشدید پارکینسونیسم می‌گردد. دومپریدون که آنتاگونیست گیرندهٔ دوپامینی محیطی (D_2 و D_3) به شمار



شکل ۲- ۴۵۴ آتروفی چند- سیستمی، نوع مخچه‌ای (MSA-c). تصویر MRI محوری به‌روش T2 در تراز پل مغزی، افزایش سیگنال مشخصی موسوم به نشانهٔ «hot cross buns» را نشان می‌دهد. این نما ممکن است در برخی از آتروفی‌های نخاعی- مخچه‌ای و همچنین سایر بیماری‌های اضمحلال عصبی که ساقهٔ مغزی را درگیر می‌سازند نیز دیده شود.

می‌رود، در بسیاری از کشورها برای درمان بیماران مبتلا به انواع گوناگون مشکلات گوارشی مورد استفاده قرار گرفته و امروزه در ایالات متحده نیز با واسطهٔ برنامهٔ «دسترسی گسترده‌تر به داروهای تحقیقاتی» وابسته به FDA (سازمان غذا و داروی ایالات متحده) قابل دسترس است.

اختلال [عملکرد] خودمختار، از علایم شایع در دمانس همراه با اجسام لویی نیز به‌شمار می‌رود **(فصل ۴۴۸)**؛ شدت آن معمولاً کمتر از شدت آن در MSA یا PD است. در اسکلروز متعدد (MS؛ **فصل ۴۵۸**)، عوارض خودمختار بیانگر محلی از CNS هستند که درگیر MS شده است، و معمولاً نیز با افزایش ناتوانی و طول مدت بیماری، بدتر می‌شوند.

نخاع

ضایعات نخاع به‌هر علت، ممکن است سبب اختلالات خودمختار کانونی یا هیپررفلکسی خودمختار (قطع کامل نخاع یا نیمی از آن) شوند که عملکردهای قلبی- عروقی، جنسی، تنظیم حرارت، روده، یا مثانه را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند. بیماران دچار کوادری‌پارزی، هم هیپرتانسیون در حالت خوابیده به‌پشت و هم OH را پس از مایل شدن بدن‌شان به‌سمت بالا نشان می‌دهند. *دیس‌رفلکسی خودمختار*، بیانگر افزایش چشمگیر فشار خون در بیماران مبتلا به ضایعات تروماتیک نخاع در ترازی بالاتر از تراز T6 است که اغلب در پاسخ به تحریک مثانه، پوست، یا عضلات رخ می‌دهد. اتساع مثانه یا انسداد آن، لمس ناحیهٔ فوق‌عانه‌ای، وارد کردن سوند، و عفونت ادراری، عوامل برانگیزانندهٔ شایع هستند. از علایم همراه می‌توان به گرگرفتگی صورت، سردرد، هیپرتانسیون، یا سیخ‌شدن موها اشاره کرد. عوارض بالقوه عبارت‌اند از خونریزی یا اسپاسم عروق درون‌جمجمه‌ای، آریتمی قلبی، و مرگ. آگاه‌بودن از این سندرم، شناسایی عامل برانگیزانندهٔ آن، و پایش دقیق فشار خون در حین انجام عمل جراحی بر روی بیماران دچار آسیب نخاعی حاد یا مزمن، ضروری است. در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون در حالت خوابیده به‌پشت، فشار خون را می‌توان با بالا آوردن سر تخت یا نشاندن بیمار کاهش داد. از داروهای متسع‌کنندهٔ عروقی می‌توان برای درمان افزایش حاد فشار خون استفاده کرد. از کلونیدین می‌توان به‌صورت پیشگیرانه و برای کاهش هیپرتانسیون ناشی از تحریک مثانه استفاده نمود. افزایش خطرناک در دمای بدن می‌تواند به‌دلیل ناتوانی فرد در تجربه‌کردن پیامدهای حسی مواجهه با سرما یا گرما یا کنترل انقباض عروق محیطی یا تعریق در ترازی پایین‌تر از تراز آسیب نخاعی رخ دهد.

اختلالات عصب محیطی و پیوستگاه عصبی- عضلانی

نوروپاتی‌های محیطی **(فصل ۴۵۹)** شایع‌ترین علت نارسایی [عملکرد] خودمختار مزمن هستند. پلی‌نوروپاتی‌هایی که رشته‌های بدون میلین و میلین‌دار نازک اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک را درگیر می‌سازند، به‌طور رایج در دیابت قندی، آمیلوئیدوز، الکلیسم مزمن، پورفیری، و سندرم گیلن- باره رخ می‌دهند. اختلالات پیوستگاه عصبی- عضلانی که با درگیری دستگاه خودمختار همراه هستند، شامل بوتولیسم و سندرم لامبرت- ایتون می‌باشند **(فصل ۴۶۱)**.

دیابت قندی نوروپاتی خودمختار در بیماران مبتلا به دیابت، میزان مرگ و میر را ۱/۵ تا ۳ برابر افزایش می‌دهد (حتی پس از حذف عوامل مخدوش‌کنندهٔ مربوط به سایر عوامل خطرساز قلبی- عروقی). خطر مرگ و میر ۵ ساله در نزد این بیماران، بین ۱۵ تا ۵۳ درصد برآورد می‌شود. اگرچه بسیاری از

موارد مرگ، در اثر بیماری عروقی ثانویه رخ می‌دهد، ولی بیمارانی نیز وجود دارند که اختصاصاً دچار ایست قلبی ناشی از نوروپاتی خودمختار می‌شوند. درگیری دستگاه خودمختار، پیش‌بینی‌کنندهٔ عوارض دیگری از جمله بیماری کلیوی، سکتهٔ مغزی، و آپنهٔ خواب نیز قلمداد می‌شود. دیابت قندی در فصل‌های ۴۱۷ تا ۴۱۹ شرح داده شده است.

آمیلوئیدوز نوروپاتی خودمختار در هر دو شکل تک‌گیر و خانوادگی از آمیلوئیدوز رخ می‌دهد (فصل ۱۳۷) نوع AL (زنجیرهٔ سبک ایمونوگلوبولین) با آمیلوئیدوز اولیه یا آمیلوئیدوز ثانویه به میلوم متعدد همراه است. نوع ATTR، که در آن ترانس‌تیرتین جزء پروتئینی اصلی است، مسئول ایجاد شایع‌ترین شکل از آمیلوئیدوز ارثی قلمداد می‌شود. اگرچه بیماران معمولاً با پلی‌نوروپاتی دردناک دیستال همراه با اختلال حسی مراجعه می‌کنند، ولی نارسایی [عملکرد] خودمختار می‌تواند پیش از ایجاد پلی‌نوروپاتی رخ داده و یا به‌تنهایی ایجاد شود. تشخیص، با انجام پروتئین- الکتروفورز بر روی خون و ادرار، بیوپسی بافتی (بالشتک چربی شکم، مخاط رکتوم، یا عصب سورال) به‌منظور جستجوی رسوب آمیلوئید، و انجام تست‌های ژنتیک برای یافتن جهش‌های ترانس‌تیرتین در موارد خانوادگی صورت می‌پذیرد. درمان موارد خانوادگی با پیوند کبد ممکن است موفقیت‌آمیز باشد. پاسخ آمیلوئیدوز اولیه به ملفالان و پیوند سلول‌های بنیادی، با نتایج متناقضی همراه بوده است. مرگ معمولاً در اثر درگیری قلبی یا کلیوی رخ می‌دهد. در مطالعات کالبدشکافی، رسوب آمیلوئید در بسیاری از اعضای بدن و از جمله دو نقطه که در ایجاد نارسایی [عملکرد] خودمختار نقش دارند، دیده می‌شود: عروق خونی درون‌عصبی و عقده‌های خودمختار. در بررسی آسیب‌شناختی، از بین رفتن هر دو نوع رشته‌های عصبی میلین‌دار و بدون میلین مشاهده می‌شود.

نوروپاتی الکلی اختلالات ایجاد شده در عملکرد سمپاتیک وابران و واگی پاراسمپاتیک، معمولاً در پلی‌نوروپاتی الکلی، خفیف هستند. OH معمولاً ناشی از درگیری ساقهٔ مغزی است تا آسیب به PNS. ناتوانی جنسی، مشکل مهمی است، ولی اختلالات هم‌زمان در هورمون‌های گنادی نیز ممکن است در ایجاد این علامت نقش داشته باشند. علایم بالینی نارسایی [عملکرد] خودمختار معمولاً تنها هنگامی بروز می‌کنند که پلی‌نوروپاتی جورابی- دستکشی، شدید باشد، و معمولاً انسفالوپاتی ورنیکهٔ هم‌زمان نیز وجود دارد (فصل ۳۳۰). درگیری دستگاه خودمختار ممکن است در میزان‌های مرگ‌ومیر بالایی که الکلیسم در بر دارد، نقش داشته باشد (فصل ۴۶۷).

پورفیری (فصل ۴۳۰) اختلال عملکرد خودمختار، بیشتر در پورفیری متناوب حاد گزارش شده است، ولی می‌تواند در پورفیری واریه‌گیت و کوپروپورفیری ارثی نیز رخ دهد. علایم خودمختار عبارت‌اند از تاکیکاردی، تعریق، احتباس ادرار، درد شکم، تهوع و استفراغ، بی‌خوابی، هیپرتانسیون، و (با شیوع کمتر) هیپوتانسیون. یک علامت بارز دیگر، اضطراب است. عملکرد غیرطبیعی خودمختار می‌تواند هم در حین حملات حاد و هم در حین فروکش دیده شود. افزایش سطوح کاتکول‌آمین در حین حملات حاد، با شدت تاکیکاردی و هیپرتانسیون موجود، مطابقت دارد.

سندرم گیلن- باره (فصل ۴۶۰) نوسانات فشار خون و آریتمی‌های ناشی از ناپایداری [عملکرد] خودمختار می‌توانند شدید باشند. برآورد می‌شود که بین ۲ تا ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به سندرم گیلن- بارهٔ شدید، دچار کولاپس قلبی- عروقی مهلک می‌گردند. درگیری خودمختار گوارشی، اختلالات اسفنکتری، تعریق غیرطبیعی، و اختلال عملکرد مردمک نیز ممکن است رخ دهند. میلین‌زدایی در اعصاب واگ و زبانی- حلقی، زنجیرهٔ سمپاتیک، و اتصالات شاخه‌های سفید گزارش شده است. نکتهٔ جالب توجه آنکه، به‌نظر می‌رسد شدت درگیری خودمختار ارتباطی با شدت نوروپاتی حرکتی یا حسی نداشته باشد. نوروپاتی حسی و خودمختار حاد، حالت دیگری از این بیماری است که در آن، دستگاه حرکتی در امان می‌ماند و با OH نوروژنیک و درجات متغیری از اختلال حسی تظاهر می‌کند؛ درمان آن مشابه با سندرم گیلن- باره بوده، ولی پیش‌آگهی آن نامطلوب‌تر است، به‌طوری‌که در بسیاری از بیماران، اختلالات حسی شدید پایدار و درجات متغیری از OH دیده می‌شود.

گانگلیونوپاتی خودمختار خودایمنی (AAG) این اختلال با ایجاد اختلالات خودمختار به‌صورت تحت‌حاد تظاهر می‌کند که شامل OH، نوروپاتی روده‌ای (گاستروپارزی،

ایلئوس، یبوست/ اسهال)، مثانهٔ شل، و نارسایی [عملکرد] کولینرژیک (مانند ازبین‌رفتن تعریق، کمپلکس سیکا، و مردمک تونیک) هستند. شکل مزمنی از AAG به نارسایی خالص [عملکرد] خودمختار شباهت دارد (ادامهٔ مطلب را ببینید). اتوآنتی‌بادی‌های تولید شده علیه گیرندهٔ ACh عقده‌ای (A_3 AChR) که در قریب به نیمی از بیماران وجود دارند، معیار تشخیصی AAG قلمداد می‌شوند. در بررسی آسیب‌شناسی، درگیری ترجیحی رشته‌های عصبی بدون میلین نازک و سالم ماندن رشته‌های عصبی میلین‌دار ضخیم‌تر دیده می‌شود. در قریب به نیمی از موارد، نوروپاتی متعاقب یک عفونت ویروسی آغاز می‌گردد. تا یک‌سوم بیماران درمان نشده، بهبود عملکردی چشمگیری را با گذشت زمان تجربه خواهند کرد. درمان‌های ایمونولوژیکی که مفید بودن آنها گزارش شده، عبارت‌اند از پلاسمافرز، ایمونوگلوبولین وریدی، گلوکوکورتیکوئیدها، آزاتیوپرین، ریتوکسیماب، و میکوفنولات موفتیل. OH، گاستروپارزی، و علایم سیکا را می‌توان به صورت علامتی درمان کرد.

AAG ممکن است به‌صورت پارانئوپلاستیک نیز رخ دهد، و در این میان، آدنوکارسینوم یا کارسینوم سلول کوچک ریه، لنفوم، یا تیموم شایع‌ترین سرطان‌ها هستند (فصل ۱۲۲). در موارد پارانئوپلاستیک، علایم متمایز دیگری مانند درگیری مخچه یا دمانس نیز ممکن است وجود داشته باشند (به جداول ۱-۱۲۲، ۲-۱۲۲، و ۳-۱۲۲ رجوع کنید). نئوپلاسم مورد نظر می‌تواند نهفته بوده و احتمالاً توسط اتوآنتی‌بادی مربوطه سرکوب شده باشد.

بوتولیسم توکسین بوتولینوم، به‌صورت پیش‌سیناپسی به پایانه‌های عصبی کولینرژیک متصل شده و پس از برداشت به‌داخل سیتوزول، سبب مهار آزادسازی Ach می‌شود. این نوروپاتی کولینرژیک حاد، به‌صورت فلج حرکتی و اختلالات خودمختار تظاهر می‌کند که شامل تاری دید، خشکی دهان، تهوع، مردمک‌های بدون واکنش یا با واکنش آهسته، و احتباس ادرار هستند (فصل ۱۷۸).

نارسایی خالص [عملکرد] خودمختار (PAF)

این سندرم تک‌گیر شامل هیپوتانسیون وضعیتی، ناتوانی جنسی، اختلال عملکرد مثانه، و اختلال در تعریق است. این اختلال در سال‌های میانی زندگی آغاز شده و در زنان بیش از مردان رخ می‌دهد. علایم آن می‌توانند ناتوان‌کننده باشند، ولی این بیماری سبب کاهش طول عمر نمی‌شود. علایم بالینی و ویژگی‌های فارماکولوژیک این بیماری، بیانگر آن هستند که عمدتاً، نورون‌های سمپاتیک پس‌عقده‌ای درگیر می‌شوند. کاهش شدید تراکم نورون‌ها در داخل عقده‌های سمپاتیک، سبب کاهش سطوح پلاسمایی NE در حالت خوابیده به‌پشت و افزایش حساسیت نورآدرنرژیک می‌شود. برخی بیمارانی که در ابتدا برچسب این بیماری بر آنان زده می‌شود، پس از مدتی دچار AAG یا MSA می‌گردند. در بیوپسی از پوست، انکلوزیون‌های آلفا- سینوکلئین فسفریله در رشته‌های عصبی کولینرژیک و آدرنرژیک سمپاتیک پس‌عقده‌ای برخی از بیماران مبتلا به PAF دیده می‌شود، که این بیماران را از بیماران مبتلا به AAG افتراق داده و نشان می‌دهد که PAF، نوعی سینوکلئینوپاتی است؛ در بیوپسی از اعصاب سمپاتیک بیماران مبتلا به PD نیز انکلوزیون‌های آلفا- سینوکلئین دیده می‌شود.

سندرم تاکیکاردی ارتوستاتیک وضعیتی (POTS)

وجه مشخصهٔ این سندرم عبارت است از عدم تحمل ارتوستاتیک علامت‌دار بدون OH، که یا با افزایش تعداد ضربان قلب تا حد بیش از ۱۲۰ ضربه در دقیقه و یا با افزایش آن به‌میزان ۳۰ ضربه در دقیقه به‌دنبال ایستادن همراه است که پس از نشستن یا دراز کشیدن، برطرف می‌شود. زنان حدود ۵ برابر مردان مبتلا می‌شوند، و اکثر آنان نیز در حدفاصل بین ۱۵ تا ۵۰ سالگی به این سندرم دچار می‌گردند. علایم پیش‌سنکوپی (سبکی سر، ضعف، تاری دید) همراه با علایم فعالیت بیش از حد دستگاه خودمختار (تپش قلب، لرزش، تهوع) شایع هستند. دوره‌های بدون توجیه و راجعه‌ای از دیس‌اتونومی و خستگی نیز رخ می‌دهند. روند بیماریزایی این سندرم نامشخص بوده، ولی شواهد فزاینده‌ای از عصب‌زدایی سمپاتیک در بخش دیستال اندام تحتانی همراه با حفظ عملکرد قلبی- عروقی وجود دارد. کاهش حجم مایعات بدن، انباشت وریدی، اختلال در تنظیمات ساقهٔ مغزی، یا افزایش فعالیت سمپاتیک نیز ممکن است در ایجاد این سندرم نقش داشته باشند. درمان بهینه هنوز به‌طور قطعی مشخص نشده، ولی افزایش حجم مایعات بدن با استفاده از آب، نمک، و فلودروکورتیزون می‌توانند به‌عنوان مداخلات

اولیه مفید واقع شوند. اگر این رویکرد کافی نباشد، آنگاه می‌توان میدودرین، پیریدوستیگمین، فنوباربیتال، بتا بلاکرها، یا کلونیدین را آزمایش کرد. نوتوانی و رعایت برنامهٔ ورزشی پیوسته، از اقدامات کمکی مهم در امر درمان تلقی می‌شوند.

اختلالات ارثی

پنج نوروپاتی حسی و خودمختار ارثی (HSAN I-V) وجود دارند. شایع‌ترین واریانت‌های خودمختار، عبارت‌اند از HSAN I و HSAN III. HSAN I به‌صورت غالب به‌ارث می‌رسد و اغلب به‌صورت نوعی نوروپاتی رشته‌های نازک دیستال (سندرم سوزش پاها) تظاهر می‌کند که با اختلال حسی و زخم‌های پا همراه است. شایع‌ترین ژن مسبب که بر روی بازوی بلند کروموزوم شمارهٔ ۹ قرار دارد، *SPTLC* است. SPTLC آنزیم مهمی در تنظیم سرامید به‌شمار می‌رود. سلول‌های آن دسته از بیماران مبتلا به HSAN I که دچار این جهش هستند، مقادیر بالاتری از حد طبیعی از سرامید گلوکوزیل را تولید کرده، که احتمالاً سبب کلیدزدن آپوپتوز می‌شود. HSAN III (سندرم ریلی- دی؛ دیس‌اتونومی خانوادگی) نوعی اختلال اتوزومی مغلوب در کودکان و بزرگسالان یهودی اشکنازی بوده و شیوعی به مراتب کمتر از HSAN I دارد. کاهش اشک‌ریزش، هیپرهیدروز، کاهش حساسیت نسبت به درد، فقدان رفلکس‌ها، عدم‌وجود پاپی‌های قارچی‌شکل برروی زبان، و فشارخون ناپایدار ممکن است وجود داشته باشند. بحران‌های شکمی دوره‌ای و تب شایع هستند. در بررسی عصب‌ها در آسیب‌شناسی، ازبین‌رفتن نورون‌های حسی، سمپاتیک، و پاراسمپاتیک دیده می‌شود. ژن معیوب که *IKBKAP* نام دارد، می‌تواند مانع از رونویسی طبیعی از مولکول‌های مهم در جریان رشد و نمو عصبی شود.

هیپرهیدروز اولیه

این سندرم، با تعریق بیش از حد کف دست‌ها و پاها تظاهر می‌کند که در دوران کودکی یا اوایل دوران بزرگسالی آغاز می‌شود. این بیماری معمولاً با افزایش سن، بهبود می‌یابد. این اختلال ۰/۶ تا ۱/۰ درصد از جمعیت را مبتلا می‌سازد. علت بروز آن ناشناخته بوده، ولی ممکن است مؤلفه‌ای ژنتیک نیز در آن دخیل باشد، زیرا ۲۵ درصد از بیماران دارای سابقهٔ خانوادگی مثبت هستند. این بیماری ممکن است به‌لحاظ اجتماعی سبب شرمساری (مثلاً هنگام دست دادن) یا حتی ناتوانی (عدم توانایی در نوشتن بدون خیس کردن برگهٔ کاغذ) شود. ترکیبات ضد عرق موضعی گهگاه مفید واقع می‌شوند. داروهای آنتی‌کولینرژیک قوی مانند گلیکوپیرولات (۱-۲mg خوراکی سه بار در روز) اثربخشی بیشتری دارند. سمپاتکتومی یا گانگلیونکتومی T2 در بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به هیپرهیدروز کف دست با موفقیت همراه است. ابداع روش سمپاتکتومی T2 آندوسکوپیک از طریق زیربغل، سبب کاهش میزان عوارض این روش شده است. شایع‌ترین عارضهٔ پس از عمل، عبارت است از هیپرهیدروز جبرانی، که خودبخود و ظرف مدت چند ماه بهبود می‌یابد. از سایر عوارض بالقوه می‌توان به هیپرهیدروز راجعه (۱۶٪)، سندرم هورنر (کمتر از ۲٪)، تعریق چشایی، عفونت زخم، هموتوراکس، و نورالژی بین‌دنده‌ای اشاره کرد. از تزریق موضعی توکسین بوتولینوم به‌منظور مهار رشته‌های سمپاتیک پس‌عقده‌ای کولینرژیکی که به غدد عرق عصب‌رسانی می‌کنند، در بیماران مبتلا به هیپرهیدروز کف دست استفاده شده است. این روش به‌دلیل نیاز به تزریق‌های مکرر، دارای محدودیت است (اثر آن معمولاً تا ۴ ماه باقی مانده و سپس از بین می‌رود).

سندرم‌های فعالیت بیش از حد سمپاتیک حاد

پزشک ممکن است گهگاه با حالتی حاد از فعالیت بیش از حد سمپاتیک مواجه شود.

طوفان خودمختار، حالتی است حاد از افزایش پایدار فعالیت سمپاتیک که سبب ایجاد حالات ترکیبی مختلفی از تغییر در فشار خون و تعداد ضربان قلب، دمای بدن، تنفس، و تعریق می‌شود. از علل طوفان خودمختار می‌توان به آسیب‌های مغز و نخاع، توکسین‌ها و داروها، نوروپاتی خودمختار، و کمودکتوم‌ها (مانند فئوکروموسیتوم) اشاره کرد. آسیب مغزی، شایع‌ترین علت طوفان خودمختار بوده و معمولاً پس از ترومای شدید به سر و آسیب مغزی آنوکسیک- ایسکمیک انسفالوپاتی پس از احیا دیده می‌شود. طوفان خودمختار می‌تواند به‌همراه سایر ضایعات حاد درون‌جمجمه‌ای مانند خونریزی، انفارکتوس مغزی، تومورهای به‌سرعت گسترش‌یابنده، خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای، هیدروسفالی، یا (با شیوع کمتر) ضایعهٔ حاد نخاعی نیز رخ دهد. رایج‌ترین وضعیت، نوعی ضایعهٔ مصیبت‌بار حاد درون‌جمجمه‌ای با اندازه و سرعت کافی برای ایجاد افزایشی شدید در فعالیت

کاتکول‌آمینرژی است. این افزایش می‌تواند سبب ایجاد تشنج، ادم ریوی نوروژنیک، و آسیب به میوکارد شود. تظاهرات مربوطه نیز عبارت‌اند از تب، تاکیکاردی، هیپرتانسیون، تاکی‌پنه، هیپرهیدروز، اتساع مردمک، و گرگرفتگی. ضایعات بازوی آوران رفلکس فشاری می‌توانند سبب ایجاد درجات خفیف‌تری از طوفان‌های خودمختار راجعه شوند؛ بسیاری از این موارد، به‌دنبال پرتوتابی به گردن رخ می‌دهند.

داروها و توکسین‌ها نیز می‌توانند در این میان نقش داشته باشند، از جمله داروهای مقلد سمپاتیک مانند فنیل‌پروپانول‌آمین، کوکائین، آمفتامین‌ها، و ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای؛ کزاز؛ و با شیوع کمتر، توکسین بوتولینوم. کوکائین و از جمله «کراک»، می‌تواند سبب ایجاد حالتی هیپرتانسیون همراه با تحریک بیش از حد CNS شود. مصرف بیش از حد ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای مانند آمی‌تریپ‌تیلین می‌تواند سبب ایجاد گرگرفتگی، هیپرتانسیون، تاکیکاردی، تب، اتساع مردمک، عدم تعریق، و روان‌پریشی توکسیک شود. حالت هیپرآدرنرژیک همراه با سندرم گیلن- باره می‌تواند طوفان خودمختار متوسطی را ایجاد کند. فئوکروموسیتوم با علایم زیر تظاهر می‌کند: حالت هیپرآدرنرژیک حمله‌ای یا پایدار، سردرد، هیپرهیدروز، تپش قلب، اضطراب، لرزش، و هیپرتانسیون. *سندرم بدخیم نورولپتیک*، به سندرمی مشتمل بر ریژیدیتهٔ عضلانی، هیپرترمی، و هیپرتانسیون در آن دسته از بیماران مبتلا به روان‌پریشی اطلاق می‌شود که تحت درمان با فنوتیازین‌ها قرار دارند **(فصل ۴۴۹)**. درمان طوفان خودمختار شامل رد سایر علل ناپایداری خودمختار، از جمله هیپرترمی بدخیم، پورفیری، و تشنج است. سپسیس و انسفالیت باید با انجام بررسی‌های مناسب، رد شوند. الکتروانسفالوگرافی (EEG) باید برای بررسی فعالیت تشنجی انجام گیرد؛ MRI از مغز و نخاع نیز اغلب ضروری است. بیمار مبتلا باید در واحد مراقبت‌های ویژه تحت درمان قرار گیرد. درمان با سولفات مورفین (۱۰ میلی‌گرم هر ۴ ساعت) و لبتالول (۲۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) می‌تواند مفید واقع شود. ممکن است لازم باشد درمان حمایتی تا چندین هفته ادامه یابد. در طوفان خودمختار مزمن و خفیف‌تر، تجویز پروپرانولول و/ یا کلونیدین ممکن است اثربخش باشد.

متفرقه

از سایر بیماری‌های همراه با نارسایی [عملکرد] خودمختار می‌توان به عفونت‌ها، بدخیمی، مسمومیت (ارگانوفسفات‌ها)، و افزایش سن اشاره کرد. اختلالات هیپوتالاموس می‌توانند بر عملکرد خودمختار تأثیر گذاشته و اختلالاتی را در کنترل دما، سیری، عملکرد جنسی، و ریتم‌های شبانه‌روزی پدید آورند **(فصل ۴۰۳)**.

دیستروفی سمپاتیک رفلکسی و سوزش عصب

شکست پژوهشگران در شناسایی نقشی اولیه برای ANS در روند بیماریزایی این اختلالات، سبب تغییر نام‌گذاری آنها شده است. عبارات سندرم درد ناحیه‌ای پیچیده (CRPS) نوع I و II، امروزه به‌جای دیستروفی سمپاتیک رفلکسی (RSD) و سوزش عصب به‌کار می‌روند.

CRPS نوع I، یک سندرم درد ناحیه‌ای است که اغلب پس از آسیب بافتی ایجاد شده و در اکثر موارد، فقط یک اندام را مبتلا می‌سازد. از آسیب‌های همراه نمونه، می‌توان به ترومای خفیف به شانه یا اندام، شکستگی، انفارکتوس میوکارد، یا سکتهٔ مغزی اشاره کرد. *آلودینی* (درک محرکی غیردردناک به‌صورتی دردناک)، *هیپرپاتی* (پاسخ درد اغراق‌آمیز نسبت به محرکی دردناک)، و درد خودبخود ایجاد می‌شوند. علایم این سندرم، ارتباطی با شدت ترومای اولیه نداشته و به حوزهٔ توزیع یک عصب محیطی واحد محدود نیستند. CRPS نوع II یک سندرم درد ناحیه‌ای است که پس از آسیب به یک عصب محیطی خاص و اغلب یک تنهٔ عصبی مهم ایجاد می‌شود. درد خودبخود در ابتدای امر در قلمروی عصب درگیر ایجاد شده، ولی سرانجام می‌تواند به خارج از حوزهٔ توزیع آن عصب نیز گسترش یابد.

درد (معمولاً با کیفیت سوزشی یا الکتریکی)، علامت بالینی اصلی CRPS است. اختلال عملکرد وازوموتور، اختلالات سودوموتور، یا ادم کانونی ممکن است به‌تنهایی و یا به‌صورت ترکیبی رخ دهند، ولی وجودشان برای مطرح کردن تشخیص، الزامی است. سندرم‌های درد اندام که این معیارها را برآورده نمی‌سازند، بهتر است تحت عنوان «درد اندام- نامعین» طبقه‌بندی شوند. در CRPS، تعریق موضعی (افزایش برون‌ده عرق در حالت استراحت) و تغییراتی در جریان خون ممکن است سبب ایجاد تفاوت‌هایی میان اندام‌های مبتلا و غیرمبتلا شوند.

CRPS نوع I (RSD) از نظر کلاسیک به سه مرحلهٔ بالینی تقسیم می‌شود. مرحلهٔ I، شامل درد و تورم در بخش دیستال

اندام مربوطه است که ظرف مدت چند هفته تا ۳ ماه پس از رویداد مسبب، ایجاد می‌شود. این درد، منتشر و خودبخود بوده و کیفیتی سوزشی، ضربان‌دار، یا مبهم دارد. اندام مبتلا، گرم و ادماتو بوده، و مفاصل نیز نسبت به لمس حساس هستند. افزایش تعریق و رشد مو دیده می‌شود. در مرحلهٔ II (۶-۳ ماه پس از آغاز)، پوست نازک و براق و سرد ایجاد می‌گردد. با گذشت ۶-۳ ماه دیگر (مرحلهٔ III)، آتروفی پوست و بافت زیرجلدی به‌همراه انقباضات فلکسیونی، سبب کامل شدن تابلوی بالینی می‌شوند. چنانچه تردیدی دربارهٔ تشخیص وجود داشته باشد، انجام تست‌های دیگر عملکرد خودمختار یا اسکن استخوان، گهگاه مفید واقع می‌شوند.

سیر طبیعی CRPS تیپیک، ممکن است خوش‌خیم‌تر و متغیرتر از آن باشد که پیش از این شناسایی شده است. انواع گوناگونی از درمان‌های طبی و جراحی ابداع شده‌اند، که البته گزارش‌های متناقضی دربارهٔ میزان اثربخشی آنها منتشر شده است. نتایج کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهند که به‌تحرک واداشتن زودهنگام بیمار با استفاده از فیزیوتراپی یا تجویز دورهٔ کوتاهی از گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند در CRPS نوع I یا نوع II مفید واقع شود. از سایر درمان‌های طبی می‌توان به مصرف مسدودکننده‌های گیرندهٔ آدرنرژیک، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، فنی‌توئین، ترکیبات افیونی، و کلسی‌تونین اشاره کرد. بلوک عقدهٔ ستاره‌ای، یک شیوهٔ تهاجمی است که به‌طور رایج مورد استفاده قرار گرفته و در اغلب موارد، تسکین موقت درد را فراهم می‌آورد، ولی میزان اثربخشی بلوک‌های مکرر، به‌طور قطعی مشخص نیست.

درمان نارسایی [عملکرد] خودمختار

هدف از درمان نارسایی [عملکرد] خودمختار، عبارت است از درمان اختصاصی علت مربوطه و برطرف کردن علایم. قطع داروهای مسبب یا کاستن از شدت بیماری‌های زمینه‌ای که سبب علایم خودمختار یا تشدید آنها می‌شوند، از اهمیت بسیار (به‌ویژه در سالمندان) برخوردار است. برای مثال، OH ممکن است در اثر مصرف مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، ترکیبات مسدودکنندهٔ کانال کلسیم، ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، لوودوپا، الکل، یا انسولین ایجاد شده یا تشدید گردد. خلاصه‌ای از داروهایی که می‌توانند سبب ایجاد OH شوند، برحسب دستهٔ دارویی، سازوکار مشهور، و شدت اُفت فشار خون، در جدول ۶-۴۵۴ ارائه شده است.

آموزش بیمار

تنها اقلیتی از بیماران دچار OH، به درمان دارویی نیاز دارند. سازوکارهای مختلف دخیل در ایجاد فشار خون طبیعی وضعیتی (وضعیت مایعات بدن، مقاومت و بستر پذیرش، خود- تنظیمی) و ماهیت عوامل استرس‌زای ارتوستاتیک (ساعت از روز و تأثیر وعده‌های غذایی، حرارت، ایستادن، و ورزش) باید به تمامی بیماران آموزش داده شود. بیماران باید بیاموزند تا اولاً علایم ارتوستاتیک (به‌ویژه علایم شناختی جزئی، ضعف، و خستگی) را زودهنگام شناسایی کرده و ثانیاً فعالیت‌هایی که سبب برانگیختن حملات می‌شوند را اصلاح نموده یا از انجام آنها بپرهیزند. از سایر اقدامات مفید می‌توان به یادداشت روزانهٔ فشارخون و آموزش‌های مربوط به رژیم غذایی (نمک/ مایعات) اشاره کرد. فراگیری مانورهای مقابله‌ای فیزیکی که سبب کاهش شدت OH به‌دنبال ایستادن می‌شوند، و آموزش مقاومت نیز از اقدامات مفید به‌شمار می‌روند.

درمان علامتی

رویکردهای غیردارویی به‌طور خلاصه در جدول ۹-۴۵۴ ارائه شده‌اند. مصرف کافی نمک و مایعات جهت تولید ۱/۵ تا ۲/۵ لیتر ادرار (که حاوی بیش از ۱۷۰ میلی‌اکی‌والان یون سدیم باشد) در هر ۲۴ ساعت، ضروری است. خوابیدن در حالی که سر تخت بلندتر باشد، سبب می‌شود که اثرات هیپرتانسیون شبانهٔ در حالت خوابیده به‌پشت، به حداقل ممکن برسد. در صورت امکان، باید از دراز کشیدن به‌مدت طولانی پرهیز شود. به بیماران توصیه می‌شود تا قبل از تلاش برای خارج‌شدن از تختخواب در هنگام صبح، به‌مدت چند دقیقه بنشینند و پاهای‌شان را از لبهٔ تخت آویزان کنند؛ با سایر عوامل استرس‌زای وضعیتی نیز باید به همین ترتیب و به‌تدریج برخورد شود. یک مانور مفید

جدول ۹-۴۵۴	درمان ابتدایی هیپوتانسیون وضعیتی (OH)
	آموزش بیمار: سازوکارهای OH و عوامل استرس‌زای آن
	رژیم غذایی پُرنمک (۲۰-۱۰ گرم در روز)
	مصرف مایعات فراوان (۲ لیتر در روز)
	بالا بردن سر تخت به‌میزان ۱۰ سانتی‌متر جهت به‌حداقل رساندن هیپرتانسیون در حالت خوابیده به پشت
	حفظ محرک‌های وضعیتی
	فراگیری مانورهای مقابله‌ای فیزیکی
	لباس‌های فشارنده
	اصلاح کم‌خونی

که می‌تواند سبب کاهش OH شود، عبارت است از انجام حرکت ضربدری اندام‌های تحتانی و حفظ انقباض عضلات آنها به‌مدت ۳۰ ثانیه؛ این امر سبب فشرده شدن وریدهای اندام تحتانی و افزایش مقاومت سیستمیک می‌گردد. البسهٔ فشارنده، مانند جوراب‌های واریس یا شکم‌بندهای طبی، گهگاه مفید واقع می‌شوند، ولی بسیاری از بیماران، آنها را ناراحت می‌دانند. در صورت تشدید موقت OH، نوشیدن دو لیوان ۲۵۰ میلی‌لیتری آب می‌تواند تا حدود ۲ ساعت، فشار خون در هنگام ایستادن را به‌مدت ۳۰-۲۰ میلی‌متر جیوه افزایش می‌دهد که این اثر، حدود ۲۰ دقیقه پس از بارگیری مایع آغاز می‌شود. بیمار می‌تواند دریافت نمک و مایعات را افزایش داده (درمان با سوپ رقیق)، استفاده از مانورهای مقابله‌ای فیزیکی را افزایش دهد (اندام‌های تحتانی را در حالت خوابیده به‌پشت، بالا آورد)، یا موقتاً به لباس پوشانندهٔ کل بدن متوسل شود (با فشارندگی معادل ۴۰-۳۰ میلی‌متر جیوه).

کم‌خونی باید با تجویز اریتروپوئیتین، به میزان ۷۵-۲۵ واحد به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، سه بار در هفته به‌صورت زیرجلدی، اصلاح شود. هماتوکریت پس از ۶-۲ هفته افزایش می‌یابد. معمولاً نیز تجویز دوز نگه‌دارندهٔ هفتگی ضروری است. مع‌هذا، افزایش حجم درون‌عروقی که با افزایش هماتوکریت همراه است، می‌تواند سبب تشدید هیپرتانسیون در حالت خوابیده به‌پشت شود.

اگر این اقدامات کافی نباشند، درمان دارویی ممکن است ضرورت یابد. میدودرین، که نوعی آگونیست α_1 با تأثیر مستقیم به‌شمار می‌رود و از سد خونی- مغزی عبور نمی‌کند، مؤثر است. طول مدت اثر این دارو، ۴-۲ ساعت است. دوز معمول آن نیز ۱۰mg-۵ خوراکی سه بار در روز است، ولی برخی بیماران بیشترین پاسخ را به دوزهای کاهنده نشان می‌دهند (مانند ۱۵mg در هنگام بیدار شدن از خواب، ۱۰mg در هنگام ظهر، و ۵mg در هنگام عصر). میدودرین نباید پس از ساعت ۶ عصر مصرف شود. عوارض جانبی آن نیز عبارت‌اند از خارش، سیخ شدن آزارندهٔ موها، و هیپرتانسیون در حالت خوابیده به‌پشت (به‌ویژه هنگام مصرف دوزهای بالاتر). دروکسی‌دوپا (نورترا) اخیراً از سوی FDA برای OH نوروژنیک همراه با PAF، PD یا MSA به‌تأیید رسیده است، دروکسی‌دوپای خوراکی به NE تبدیل شده و در کارآزمایی‌های بالینی کوتاه‌مدت، نقش مؤثری در کاهش علایم OH داشته است. به‌نظر می‌رسد پیریدوستیگمین (میستینون) سبب بهبود OH بدون تشدید هیپرتانسیون در حالت خوابیده به‌پشت می‌شود، که این اثر ناشی از افزایش انتقال عقده‌ای است (که در حالت ارتوستاتیک در حداکثر ممکن و در حالت خوابیده به‌پشت، در حداقل ممکن قرار دارد). فلودروکورتیزون سبب کاهش OH خواهد شد، ولی سبب تشدید هیپرتانسیون در حالت خوابیده به‌پشت می‌گردد. این دارو در دوزهای بین ۰/۱mg در روز تا ۰/۳mg دو بار در روز، سبب افزایش میزان حفظ سدیم کلیوی و افزایش حساسیت شریانچه‌ها به NE می‌شود. بیماران مستعد ممکن است دچار بیش‌بار مایعات، نارسایی احتقانی قلب، هیپرتانسیون در حالت خوابیده به‌پشت، یا هیپوکالمی شوند. در تجویز فلودروکورتیزون به‌صورت مزمن، اغلب مصرف مکمل‌های پتاسیم نیز الزامی است. بیماران باید از افزایش پایدار فشار خون خود در حالت خوابیده به‌پشت به‌میزان بیش از ۱۸۰/۱۱۰ میلی‌متر جیوه بپرهیزند. خودِ بیماران می‌توانند هیپرتانسیون در حالت خوابیده به‌پشت (بیش از ۱۸۰/۱۱۰ میلی‌متر جیوه) را با پرهیز از قرارگرفتن در وضعیت خوابیده به‌پشت (مانند خوابیدن در صندلی) و کاهش مصرف

فلودروکورتیزون، درمان کنند. اگر بیمار تقاضا کند، مصرف روزانه یک لیوان شراب، در فاصلهٔ زمانی اندکی قبل از رفتن به بستر، مجاز است. اگر این اقدامات ساده کافی نباشند، باید تجویز داروهایی مانند هیدرالازین خوراکی (۲۵mg هر شب)، نیفدیپین خوراکی (پروکاردیا؛ ۱۰mg هر شب)، یا برچسب نیتروگلیسرین را مدنظر داشت.

پژوهشگران مطالعاتی را بر روی یک ترکیب دارویی نوبدبخش آتوموکستین و یوهیمبین) انجام داده‌اند تا بلکه آن را به آزمودنی‌های انسانی مبتلا به OH شدید که به سایر داروها پاسخ نمی‌دهند (مانند برخی بیماران مبتلا به دیابت و نوروپاتی خودمختار شدید که به سایر داروها پاسخ نمی‌دهد)، تجویز کنند. آتوموکستین سبب مهار ناقل بازبرداشت NE شده، و یوهمبین سبب مهار گیرنده‌هایی می‌شود که واسطهٔ حلقهٔ بازخورد سمپاتیک برای تنظیم کاهشی فشار خون در پاسخ به آتوموکستین هستند. نتیجهٔ حاصله، افزایش چشمگیر فشار خون و ایجاد تحمل نسبت به ایستادن است. این ترکیب از سوی FDA بدین منظور مورد تأیید قرار نگرفته است. این احتمال وجود دارد که از طول مدت اثر محدود این دارو بتوان برای قطع درمان دارویی در هنگامی که بیمار پیش‌بینی می‌کند به‌حالت طاق‌باز درخواهد آمد (مثلاً، قبل از خوابیدن) استفاده کرد.

OH پس از صرف غذا ممکن است به چندین اقدام پاسخ دهد. در اغلب موارد، خوردن وعده‌های غذایی مکرر و کوچک و کم‌کربوهیدرات می‌تواند سبب کاهش شنت خون به احشا پس از صرف غذا شده و OH پس از صرف غذا را کاهش دهد. اگر مهارکننده‌های پروستاگلاندین (ایبوپروفن یا ایندومتاسین) به‌همراه غذا و یا میدودرین (۱۰mg همراه با غذا) مصرف شوند، ممکن است مفید واقع گردند. اوکترئوتاید که نوعی آنالوگ سوماتوستاتین است، می‌تواند با مهار آزادسازی پپتیدهای گوارشی که دارای اثرات متسع‌کنندهٔ عروقی و هیپوتانسیو هستند، در درمان سنکوپ پس از صرف غذا مفید باشد. دوز زیرجلدی آن از ۲۵ میکروگرم روزی دو بار تا ۲۰۰ میکروگرم روزی سه بار متغیر است.

۴۵۵ نورالژی سه‌قلو، فلج بِل، و سایر اختلالات اعصاب جمجمه‌ای

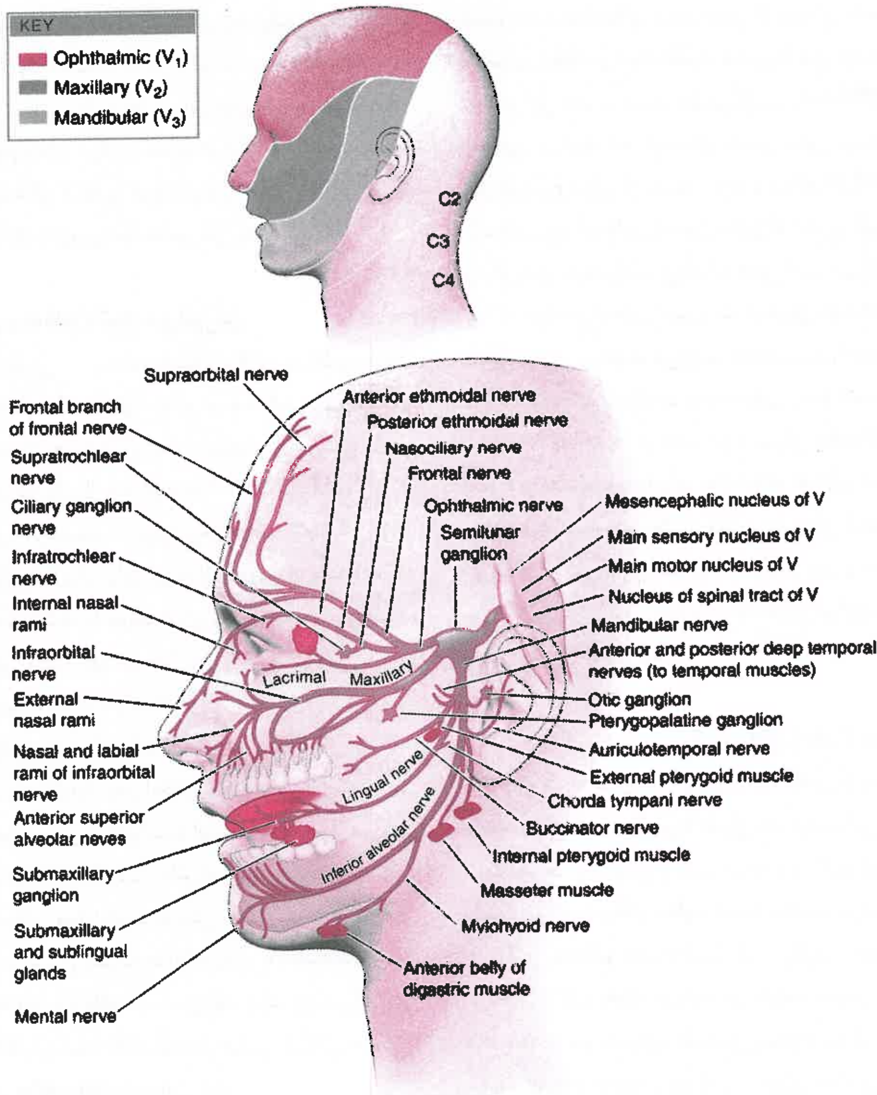
M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

علایم و نشانه‌های پاتولوژی اعصاب جمجمه‌ای، در طب داخلی شایع بوده، و اغلب در بافتار نوعی اختلال نورولوژیک گسترده ایجاد می‌شوند، که در این صورت، درگیری عصب جمجمه‌ای می‌تواند نخستین تظاهر بیماری باشد. در برخی اختلالات دیگر، این درگیری کاملاً به یک یا چند عصب جمجمه‌ای محدود است؛ این اختلالات متمایز در این فصل مورد بحث قرار خواهند گرفت. **اختلالات حرکات چشمی در فصل ۳۹، اختلالات شنوایی در فصل ۴۳، و سرگیجه و اختلالات عملکرد دهلیزی در فصل ۲۸ همین کتاب شرح داده شده‌اند.**

درد یا کرختی صورت

ملاحظات کالبدشناختی

عصب سه‌قلو (پنجم جمجمه‌ای)، حس پوست صورت و نیمهٔ قدامی سر را تأمین می‌کند **(شکل ۱-۴۵۵)**. بخش حرکتی، عصب‌دهی عضلات دخیل در جویدن (شامل ماسترها و پتریگوئیدها) و نیز عضلهٔ کشندهٔ صماخی گوش میانی (شنوایی به‌ویژه برای صداهای بلند) را برعهده دارد. این عصب، بزرگ‌ترین عصب جمجمه‌ای است، و از بخش جانبی پل مغزی خارج شده و از حفرهٔ جمجمه‌ای میانی عبور می‌کند تا به عقدهٔ هلالی (عقدهٔ گاسیر، عقدهٔ سه‌قلو) واقع در غار مِکِل برسد، و در آنجا، به سه شاخه تقسیم می‌شود (چشمی [V1]، فک فوقانی یا ماگزیلاری [V2]، و فک تحتانی یا ماندیبولار [V3]). V1 و V2، از سینوس غاری (کاورنو) عبور کرده تا به ترتیب از شیار حدقه‌ای فوقانی و سوراخ روتوندوم واقع در بالا و پایین حدقهٔ چشم خارج شوند؛ V3 از سوراخ بیضی خارج می‌شود. عصب



شکل ۱- ۴۵۵ عصب سه‌قلو و شاخه‌های آن و توزیع حسی آن در صورت. سه شاخهٔ حسی اصلی عصب سه‌قلو عبارت‌اند از اعصاب چشمی، ماگزیلاری، و ماندیبولار.

سه‌قلو عمدتاً حسی بوده، و عصب‌دهی حرکتی آن صرفاً از طریق V3 انجام می‌پذیرد. قرنیه عمدتاً توسط V1 عصب‌دهی می‌شود، هرچند که هلال تحتانی آن می‌توانند از V2 عصب‌گیری کند. رشته‌های عصبی حامل درد و حرارت با ورود به پل مغزی، در همان سمت و به‌صورت مسیر نخاعی V، نزول کرده و قبل از سیناپس کردن با هستهٔ نخاعی V، به بخش گردنی فوقانی نخاع می‌رسند؛ همین امر، علت کرخی صورت در اثر ضایعات نخاعی بالاتر از تراز C2 است. در ساقهٔ مغزی، مسیر نخاعی V نیز در مجاورت رشته‌های صعودی تقاطع‌کردهٔ مسیر نخاعی- تالاموسی قرار دارد، که موجب می‌شود ضایعات بخش تحتانی جانبی ساقهٔ مغزی، اختلال حسی «متقاطع» را برای درد و حرارت ایجاد کنند (صورت همان سمت، اندام فوقانی/ تنه/ اندام تحتانی سمت مقابل). عصب جمجمه‌ای V، تا مسافت ۷ میلی‌متر پس از ترک ساقهٔ مغزی، توسط میلین

تولید شده توسط اُلیگودندروسیت‌ها (و نه تولید شده توسط سلول شوان) پوشیده شود، که این رقم در مورد سایر اعصاب جمجمه‌ای و نخاعی، فقط چند میلی‌متر است؛ همین امر می‌تواند شیوع بالای نورآلژی سه‌قلو در اسکلروز متعدد را توجیه کند (فصل ۴۵۸)؛ اسکلروز متعدد، نوعی اختلال در میلین تولید شده توسط اُلیگودندروسیت‌ها به‌شمار می‌رود.

نورالژی سه‌قلو (تیک دولوره)

تظاهرات بالینی وجه مشخصهٔ نورالژی سه‌قلو عبارت است از حملات طاقت‌فرسای درد در لب‌ها، گونه، یا چانه، و بسیار به‌ندرت، در حوزهٔ توزیع شاخهٔ اُفتالمیک از عصب پنجم. این درد به‌ندرت بیش از چند ثانیه یا ۲-۱ دقیقه ادامه می‌یابد، ولی به‌قدری شدید است که چهرهٔ بیمار درهم کشیده می‌شود و به‌همین دلیل واژهٔ تیک برای آن به‌کار می‌رود. این حملات، که به‌صورت سیخونک‌ها یا خوشه‌های واحد تجربه می‌شوند، معمولاً به‌طور مکرر، خواه در طول روز و خواه در طول شب، به‌مدت چندین هفته در هر نوبت عود می‌کنند؛ و ممکن است به‌طور خودبه‌خود و یا با حرکات مناطق درگیر به‌دنبال صحبت کردن، جویدن، یا لبخند زدن ایجاد شوند. ویژگی بارز دیگر این بیماری، وجود نواحی برانگیزاننده است که معمولاً بر روی صورت، لب‌ها، یا زبان قرار داشته و سبب ایجاد حملات می‌شوند؛ بیماران ممکن است گزارش کنند که محرک‌های لمسی- مانند شستن صورت، مسواک زدن، یا تماس با جریان هوا- سبب ایجاد درد طاقت‌فرسا می‌شود. یک ویژگی اساسی نورالژی سه‌قلو آن است که نشانه‌های عینی اختلال حسی را نمی‌توان در هنگام معاینه شناسایی کرد.

نورالژی سه‌قلو نسبتاً شایع بوده، و میزان بروز سالانهٔ آن ۸-۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر برآورد می‌شود. این بیماری عمدتاً افراد میانسال و سالمند را مبتلا ساخته، و حدود ۶۰ درصد موارد در زنان رخ می‌دهد. شروع آن معمولاً ناگهانی بوده، و دوره‌های آن معمولاً چند هفته یا چند ماه ادامه یافته و سپس به‌صورت خودبخود فروکش می‌کنند. دوره‌های فروکش ممکن است طولانی‌مدت بوده، ولی در اکثر بیماران، این اختلال سرانجام عود می‌کند.

پاتوفیزیولوژی علایم بیماری، در اثر تولید نابجای پتانسیل عمل در رشته‌های آوران حساس به درد در ریشهٔ عصب پنجم جمجمه‌ای درست پیش از ورود آن به سطح جانبی پل مغزی ایجاد می‌شوند. فشرده شدن یا هر گونه پاتولوژی دیگر در این عصب، سبب میلین‌زدایی رشته‌های میلین‌دار ضخیمی می‌گردد که خودشان حامل حس درد نبوده، ولی تحریک‌پذیری بیش از حد پیدا کرده و به‌لحاظ الکتریکی، با رشته‌های درد کم‌میلین یا بدون میلین نازک‌تری که در همان نزدیکی قرار دارند، جُفت می‌شوند؛ همین امر می‌تواند توجیه کند که چرا محرک‌های لمسی، که از طریق رشته‌های میلین‌دار ضخیم منتقل می‌شوند، می‌توانند حملات درد را ایجاد نمایند. امروزه پژوهشگران معتقدند فشرده شدن ریشهٔ عصب سه‌قلو توسط رگ خونی، که در اغلب موارد شریان مخچه‌ای فوقانی یا گاهی نیز یک ورید پیچ‌درپیچ است، علت نورالژی سه‌قلو در اکثر بیماران به شمار می‌رود. در موارد فشردگی توسط عروق، شُل‌شدگی و فرو افتادن مغز در اثر افزایش سن و ضخیم شدن عروق و پیچ‌درپیچ شدن آنها می‌توانند شیوع نورالژی سه‌قلو در اواخر زندگی را توجیه کنند.

تشخیص افتراقی نورالژی سه‌قلو را باید از سایر علل درد صورت و سر (فصل ۲۱) و نیز از درد ناشی از بیماری‌های آرواره، دندان‌ها، یا سینوس‌ها افتراق داد. درد میگرن یا سردرد خوشه‌ای، معمولاً عمقی و ثابت بوده و با کیفیت خنجری و سطحی نورالژی سه‌قلو متفاوت است؛ به‌ندرت، سردرد خوشه‌ای با نورالژی سه‌قلو همراه است که در این صورت، *سندرم خوشه‌ای- تیک* نامیده می‌شود. در آرتریت شریان گیجگاهی، درد سطحی صورت وجود داشته ولی معمولاً شوک- مانند نبوده و بیمار اغلب از دردهای عضلانی و سایر علایم سیستمیک شکایت دارد و معمولاً نیز افزایش سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR) وجود دارد (فصل ۳۸۵). هنگامی که نورالژی سه‌قلو در فرد بزرگسال جوان ایجاد شده و یا دوطرفه است، حتماً باید احتمال اسکلروز متعدد (MS) را مد نظر داشت، و در چنین مواردی، عامل مسبب همانا یک پلاک میلین‌زدا در نزدیکی محل ورود عصب پنجم در پل مغزی است؛ در اغلب موارد، با معاینهٔ دقیق می‌توان شواهدی از اختلال حسی در صورت را یافت. مواردی که ثانویه به ضایعات توده‌ای- مانند آنوریسم، نوروفیبروم، شوانوم آکوستیک، یا مننژیوم- هستند، معمولاً سبب ایجاد نشانه‌های عینی از اختلال حسی در حوزهٔ توزیع عصب سه‌قلو می‌شوند (نوروپاتی سه‌قلو، ادامهٔ مطلب را ببینید).

بررسی آزمایشگاهی در صورت شک به آرتریت شریان گیجگاهی، انجام ESR توصیه می‌شود. در موارد تیپیک نورالژی سه‌قلو، تصویربرداری عصبی معمولاً ضرورتی نداشته ولی چنانچه شک به MS وجود داشته باشد یا ارزیابی ضایعات عروقی سوار شده به‌منظور برنامه‌ریزی برای انجام عمل جراحی برداشتن فشار مد نظر باشد، تصویربرداری عصبی می‌تواند ارزشمند باشد.

درمان نورالژی سه‌قلو

درمان دارویی با کاربامازپین در قریب به ۵۰ تا ۷۵ درصد از بیماران مؤثر است. کاربامازپین باید به‌صورت دوز روزانهٔ منفرد ۱۰۰ میلی‌گرمی همراه با غذا آغاز شده و به‌تدریج افزایش یابد (روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم در دوزهای منقسم، هر ۲-۱ روز) تا آنکه تسکین قابل‌ملاحظهٔ درد (بیش از ۵۰ درصد) حاصل شود. اکثر بیماران به دوز نگه‌دارندهٔ ۲۰۰ میلی‌گرم چهار بار در روز نیاز دارند. دوزهای بالاتر از ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز، هیچ‌گونه تأثیر اضافی به‌همراه ندارند. گیجی، عدم تعادل، رخوت‌زایی، و موارد نادری از آگرانولوسیتوز، مهم‌ترین عوارض جانبی کاربامازپین هستند. اگر درمان، اثربخش باشد، معمولاً به‌مدت ۱ ماه ادامه یافته و سپس بسته به میزان تحمل بیمار، به‌تدریج قطع می‌شود. اُکس‌کاربازپین (۱۲۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) یک داروی جایگزین کاربامازپین است که توکسیسیتهٔ کمتری بر مغز استخوان داشته و احتمالاً به‌همان اندازه اثربخش است. اگر این داروها به‌خوبی تحمل نشده یا بی‌تأثیر باشند، لاموتریژین، ۴۰۰ میلی‌گرم در روز، و فنی‌توئین، ۴۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم در روز، گزینه‌های بعدی به‌شمار می‌روند. بکلوفن را نیز خواه به‌تنهایی و خواه به‌همراه نوعی داروی ضد تشنج می‌توان آزمایش کرد. دوز ابتدایی، ۱۰-۵ میلی‌گرم سه بار در روز بوده، که بر حسب نیاز می‌توان آن را به‌تدریج تا دوز ۲۰ میلی‌گرم چهار بار در روز افزایش داد.

اگر درمان دارویی با شکست مواجه شود، باید درمان جراحی را پیشنهاد داد. رایج‌ترین روش مورد استفاده، هم‌اکنون برداشتن فشار به‌روش ریز- عروقی (میکرووواسکولار) به‌منظور برداشتن فشار از روی عصب سه‌قلو در محل خروج آن از پل مغزی است. این عمل جراحی، مستلزم کرانیوتومی از زیر استخوان پس‌سری است. به‌نظر می‌رسد میزان اثربخشی این روش، بیش از ۷۰ درصد بوده و میزان عود درد در افرادی که به آن پاسخ می‌دهند نیز پایین باشد، البته پاسخ ارائه شده، برای علایم کلاسیک شبیه به تیک بهتر از دردهای غیرنافذ صورت خواهد بود. در شمار اندکی از موارد، در حوالی عمل جراحی آسیبی به اعصاب جمجمه‌ای هفتم یا هشتم یا مخچه وارد شده و یا پس از عمل جراحی، سندرم نشت مایع مغزی- نخاعی ایجاد می‌گردد. برای مشاهدهٔ روابط بین ریشهٔ عصب پنجم جمجمه‌ای و عروق خونی مجاور، انجام MR آنژیوگرافی با قدرت تفکیک بالا پیش از عمل جراحی مفید خواهد بود.

از جراحی با چاقوی پرتوهای گاما نیز برای درمان استفاده می‌شود، که سبب تسکین کامل درد (البته گاهی با آغاز تأخیری) در بیش از دوسوم بیماران شده و با خطر کرخی دایمی صورت اندکی همراه است؛ پاسخ حاصله، گاهی بلندمدت بوده، ولی در نیمی از بیماران، درد راجعه ظرف مدت ۳-۲ سال ایجاد می‌شود. به‌نظر می‌رسد جراحی با چاقوی گاما در مقایسه با برداشتن فشار به‌روش جراحی، اثربخشی کمتر ولی عوارض جدی کمتری داشته باشد.

در یک روش دیگر که ریزوتومی حرارتی با فرکانس‌های رادیویی نامیده می‌شود، جراح نوعی ضایعهٔ حرارتی را در عصب یا عقدهٔ سه‌قلو ایجاد می‌کند. این روش امروزه کمتر از گذشته مورد استفاده قرار می‌گیرد. بیش از ۹۵ درصد بیماران، تسکینی کوتاه‌مدت را تجربه می‌کنند؛ مع‌هذا، مطالعات بلندمدت نشان می‌دهند که درد در یک‌سوم از بیماران تحت درمان، عود می‌کند. پس از عمل جراحی نیز کرخی نسبی صورت شایع بوده، ضعف ماستر (آرواره) ممکن است به‌ویژه پس از عمل‌های جراحی دوطرفه رخ دهد، و عصب‌زدایی قرنیه همراه با کراتیت ثانویه می‌تواند متعاقب ریزوتومی برای نورالژی سه‌قلوی شاخهٔ اول ایجاد گردد.

نوروپاتی سه‌قلو

انواع گوناگونی از بیماری‌ها می‌توانند بر عصب سه‌قلو تأثیرگذارند (جدول ۱-۴۵۵). اکثر این بیماری‌ها با اختلال حسی صورت یا با ضعف عضلات آرواره تظاهر می‌کنند. انحراف آرواره به‌هنگام بازکردن آن، بیانگر ضعف عضلات پتریگوئید در سمتی است که آرواره به‌آن سمت منحرف می‌گردد. برخی از موارد، در اثر سندرم شوگرن یا نوعی بیماری کلاژنی عروقی مانند لوپوس اریتماتوی سیستمیک، اسکلرودرمی، یا بیماری مختلط بافت همبند ایجاد می‌شوند. از میان علل عفونی، باید هرپس زوستر (حاد یا پس از هرپسی) و جذام را مد نظر داشت. تومورهای حفرهٔ جمجمه‌ای میانی (مننژیوم) یا تومورهای عصب سه‌قلو (شوانوم) یا تومورهای قاعدهٔ جمجمه (تومورهای متاستاتیک) می‌توانند ترکیبی از نشانه‌های حرکتی و حسی را ایجاد کنند. ضایعات سینوس غاری (کاورنو) می‌توانند بر شاخه‌های اول و دوم عصب سه‌قلو تأثیر گذاشته، و ضایعات شیار حدقه‌ای فوقانی می‌توانند بر شاخهٔ اول (اُفتالمیک) تأثیر بگذارند؛ بی‌حسی قرنیه که با این ضایعات همراه است، سبب افزایش خطر ایجاد زخم (نوروکراتیت) می‌شود.

جدول ۱-۴۵۵	اختلالات عصب سه‌قلو
ضایعات هسته‌ای (ساقهٔ مغزی)	**ضایعات عصب محیطی**
اسکلروز متعدد	کارسینوم حلق بینی
سکتهٔ مغزی	تروما
سیرنگوبولبی	سندرم گیلن- باره
گلیوم	سندرم شوگرن
لنفوم	بیماری‌های کلاژنی عروقی
ضایعات پیش‌عقده‌ای	سارکوئیدوز
نوروم آکوستیک	جذام
مننژیوم	داروها (استیل‌باميدين، تری‌کلرواتیلن)
متاستاز	نوروپاتی سه‌قلوی نهان‌زاد
مننژیت مزمن	
آنوریسم کاروتید غاری (کاورنو)	
ضایعات عقدهٔ گاسر	
نوروم سه‌قلو	
هرپس زوستر	
عفونت (گسترش یافته از اوتیت میانی یا ماستوئیدیت)	

اختلال حسی منفرد بر روی چانه (نوروپاتی چانه) می‌تواند تنها تظاهر بدخیمی سیستمیک باشد. به‌ندرت، نوعی شکل نهان‌زاد از نوروپاتی سه‌قلو مشاهده می‌شود، که وجه مشخصهٔ آن عبارت است از کرخی و پارستزی‌های مختلف که گاهی دوطرفه بوده و با از بین رفتن حس در قلمروی عصب سه‌قلو همراه بوده ولی با ضعف آرواره همراه نیست. قانون حاکم، بهبود تدریجی است. اسپاسم تونیک عضلات جونده موسوم به تریسموس، علامت کزاز بوده (فصل ۱۷۷) و یا ممکن است در بیمارانی که تحت درمان با فنوتیازین‌ها قرار دارند، رخ دهد.

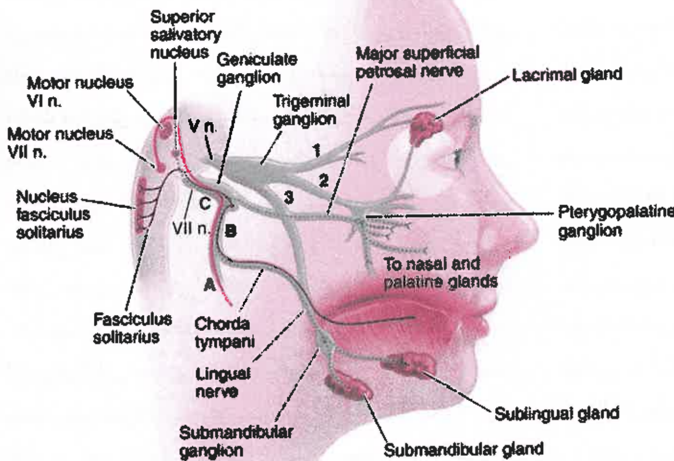
اختلال حسی منفرد بر روی چانه (نوروپاتی چانه) می‌تواند تنها تظاهر بدخیمی سیستمیک باشد. به‌ندرت، نوعی شکل نهان‌زاد از نوروپاتی سه‌قلو مشاهده می‌شود، که وجه مشخصهٔ آن عبارت است از کرخی و پارستزی‌های مختلف که گاهی دوطرفه بوده و با از بین رفتن حس در قلمروی عصب سه‌قلو همراه بوده ولی با ضعف آرواره همراه نیست. قانون حاکم، بهبود تدریجی است. اسپاسم تونیک عضلات جونده موسوم به تریسموس، علامت کزاز بوده (فصل ۱۷۷) و یا ممکن است در بیمارانی که تحت درمان با فنوتیازین‌ها قرار دارند، رخ دهد.

ضعف صورت

ملاحظات کالبدشناختی

(شکل ۲-۴۵۵) عصب هفتم جمجمه‌ای، تمامی عضلات مربوط به حالات چهره را عصب‌رسانی می‌کند. بخش حسی آن کوچک بوده (عصب واسطه)؛ و انتقال حس چشایی دو سوم قدامی زبان و احتمالاً تکانه‌های جلدی از دیوارهٔ قدامی مجرای شنوایی خارجی را برعهده دارد. هستهٔ حرکتی عصب هفتم، در سمت قدام و خارج نسبت به هستهٔ عصب دورکنندهٔ چشم (آبدوسنس) قرار دارد. عصب هفتم پس از ترک پل مغزی، به‌همراه عصب شنوایی وارد مجرای شنوایی داخلی می‌شود. این عصب، مسیرش را در مجرای استخوانی خودش ادامه داده، و از طریق سوراخ استیلوماستوئید از جمجمه خارج می‌شود، و سپس از غدهٔ بناگوشی عبور کرده و به شاخه‌های کوچکتری تقسیم می‌شود تا عضلات صورت را عصب‌دهی نماید.

قطع کامل عصب صورت در محل سوراخ استیلوماستوئید، سبب فلج شدن تمامی عضلات مربوط به حالات چهره می‌شود. گوشهٔ دهان فرو می‌افتد، شیارها و چین‌های پوستی صاف می‌شوند، شیارهای پیشانی از بین می‌روند، و پلک‌ها بسته



شکل ۲- ۴۵۵ **عصب صورت.** A، B و C، به‌ترتیب بیانگر ضایعات عصب صورت در محل سوراخ استیلوماستوئید، بخش دیستال، و بخش پروگزیمال نسبت به عقدهٔ زانویی هستند. *خطوط سبزرنگ* نشان‌دهندهٔ رشته‌های پاراسمپاتیک، *خط قرمزرنگ* نشان‌دهندهٔ رشته‌های حرکتی، و *خطوط بنفش‌رنگ* نشان‌دهندهٔ رشته‌های آوران احشایی (چشایی) هستند.

نخواهند شد. به‌دنبال تلاش برای بستن پلک‌ها، چشم در سمت فلج‌شده، به‌سمت بالا می‌غلتد (پدیدهٔ بِل). پلک تحتانی شُل شده و فرو می‌افتد و از ملتحمه دور می‌شود و اجازه می‌دهد که اشک‌ها بر روی گونه بریزند. مواد غذایی در حدفاصل بین دندان‌ها و لب جمع شده، و بزاق ممکن است از گوشهٔ دهان سرازیر شود. بیمار از سنگینی یا کرخی صورت شکایت می‌کند، ولی اختلال حسی به‌ندرت قابل اثبات بوده و حس چشایی نیز سالم است.

اگر ضایعه در بخش گوش میانی باشد، حس چشایی در دو سوم قدامی زبان در همان سمت از بین می‌رود. اگر عصبی که به عضلهٔ رکابی می‌رود قطع شود، هیپرآکوز (حساسیت نسبت به صداهای بلند) ایجاد می‌شود. ضایعات مجرای شنوایی داخلی ممکن است اعصاب شنوایی و دهلیزی مجاور را تحت تأثیر قرار داده، و سبب ایجاد ناشنوایی، وزوز گوش، یا گیجی شوند. ضایعات درون پل مغزی که سبب فلج شدن صورت می‌شوند، معمولاً هستهٔ عصب دورکنندهٔ چشم (ابدوسنس) و اغلب مسیرهای حسی و قشری- نخاعی را نیز درگیر می‌سازند.

اگر فلج محیطی صورت تا مدتی وجود داشته و بهبود عملکرد حرکتی نیز ناکامل باشد، ممکن است انقباض منتشر و پیوستهٔ عضلات صورت دیده شود. شیار پلکی باریک‌تر شده، و چین بین بینی و لب عمیق‌تر می‌شود. تلاش برای حرکت دادن یک گروه از عضلات صورت ممکن است سبب انقباض تمامی آنها گردد (حرکات همراه، یا سین‌کینزی). اسپاسم‌های صورت، که به‌دنبال حرکات صورت آغاز می‌گردند نیز ممکن است دیده شوند (اسپاسم نیمی از صورت). بازسازی مجدد ناهنجارگونهٔ رشته‌های عصب هفتم ممکن است سبب ایجاد پدیده‌های دردسرساز دیگری شود. اگر رشته‌هایی که در ابتدا به عضلهٔ حلقوی چشم متصل بودند، به عضلهٔ حلقوی دهان عصب‌دهی کنند، بسته شدن پلک‌ها ممکن است سبب عقب‌کشیده‌شدن دهان شده، یا اگر رشته‌هایی که در ابتدا به عضلات صورت متصل بودند، بعداً به غدهٔ اشکی عصب‌دهی کنند، اشک‌ریزش نابهنجار («اشک تمساح») ممکن است متعاقب هر گونه فعالیت عضلات صورت و از جمله خوردن غذا رخ دهد. یک سین‌کینزی دیگر صورت، در اثر باز شدن آرواره ایجاد شده و موجب بسته شدن پلک‌ها در سمت فلج صورت (چشمک زدن آرواره) می‌گردد.

فلج بِل

شایع‌ترین شکل فلج صورت، فلج بِل است. میزان بروز سالانهٔ این اختلال نهان‌زاد، حدود ۲۵ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر یا حدود ۱ مورد در هر ۶۰ نفر در طول زندگی است. عوامل خطرساز آن نیز عبارت‌اند از بارداری و دیابت قندی.

تظاهرات بالینی آغاز فلج بِل کاملاً ناگهانی بوده، و به‌عنوان قانونی کلی، حداکثر ضعف ظرف مدت ۴۸ ساعت ایجاد می‌شود. درد پشت گوش ممکن است یک یا دو روز پیش از این فلج وجود داشته باشد. حس چشم ممکن است به‌صورت یک‌طرفه از بین برود، و هیپرآکوز ممکن است وجود داشته باشد. در برخی موارد، لنفوسیتوز خفیف در مایع مغزی- نخاعی دیده می‌شود. در MRI، ممکن است تورم و افزایش یکنواخت سیگنال عقدهٔ زانویی و عصب صورت و در برخی موارد نیز گیر افتادن عصب متورم در استخوان گیجگاهی دیده شود. حدود ۸۰٪ بیماران ظرف مدت چندهفته یا چندماه بهبود می‌یابند. الکترومیوگرافی ممکن است ارزش پیش‌آگهی مختصری داشته باشد؛ وجود شواهدی از عصب‌زدایی پس از گذشت ۱۰ روز نشان می‌دهد که اولاً اضمحلال آکسونی وجود داشته است، و ثانیاً تأخیری طولانی (۳ ماه به‌عنوان قانون) قبل از بازسازی وجود خواهد داشت، و ثالثاً این بازسازی ممکن است ناکامل باشد. وجود فلج ناکامل در هفتهٔ نخست، بهترین نشانهٔ پیش‌آگهی مطلوب است. عود در قریب به ۷٪ از موارد گزارش شده است.

پاتوفیزیولوژی در فلج بل حاد، التهاب عصب صورت با سلول‌های تک‌هسته‌ای وجود دارد که با علت عفونی یا التهابی مطابقت دارد. DNA ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) نوع ۱ به‌وفور در مایع اندونوریال و عضلهٔ گوشی خلفی شناسایی شده بود، که نشان می‌دهد فعال شدن مجدد این ویروس در عقدهٔ زانویی می‌تواند دلیل ایجاد اکثر موارد باشد. فعال شدن مجدد ویروس واریسلا- زوستر با فلج بل در یک سوم از موارد همراه بوده و می‌تواند دومین علت شایع باشد. انواع گوناگونی از ویروس‌های دیگر نیز با شیوع کمتر در ایجاد فلج بل نقش دارند. افزایش میزان بروز فلج بل در نزد دریافت‌کنندگان واکسن آنفلوانزای غیرفعال‌شده که از طریق بینی تجویز می‌شود نیز گزارش شده است، و این فرضیه مطرح گردیده که علت آن می‌تواند انتروتوکسین *اشریشیا کولی* مورد استفاده به‌عنوان مادهٔ کمکی یا فعال شدن مجدد ویروس نهفته باشد.

تشخیص افتراقی علل پرشمار دیگری برای فلج بل حاد وجود دارند که باید در تشخیص افتراقی فلج بل درنظر گرفته شوند. بیماری لایم می‌تواند سبب ایجاد فلج بل یک‌طرفه یا دوطرفه شود؛ در نواحی آندمیک، حداقل ۱۰ درصد از موارد فلج بل احتمالاً ناشی از عفونت با *بورلیا بورگدورفری* هستند **(فصل ۲۱۰)**. سندرم رمزی هانت، که در اثر فعال شدن مجدد هرپس زوستر در عقدهٔ زانویی ایجاد می‌شود، شامل فلج صورت شدید همراه با بثورات وزیکولی در مجرای شنوایی خارجی و گاهی حلق و سایر بخش‌های پوست جمجمه است؛ در اغلب موارد، عصب هشتم جمجمه‌ای نیز درگیر می‌شود. نوعی فلج بل که اغلب دوطرفه است، در سارکوئیدوز **(فصل ۳۹۰)** و در سندرم گیلن- باره **(فصل ٤٦٠)** رخ می‌دهد. جذام معمولاً با درگیری عصب صورت همراه است، و نوروپاتی صورت ممکن است در دیابت قندی، بیماری‌های بافت همبند و از جمله سندرم شوگرن، و آمیلوئیدوز نیز رخ دهد. سندرم نادر مِلکِرسون- روزنتال از موارد زیر تشکیل یافته است: فلج صورت راجعه نیز رخ دهد. سندرم نادر مِلکِرسون- روزنتال از موارد زیر تشکیل یافته است: فلج صورت راجعه ادم صورت (به‌ویژه ادم لب راجعه- و سرانجام دایمی؛ و با شیوع کمتر، چین‌خوردن زبان. علت این سندرم ناشناخته است. نوروم‌های آکوستیک عصب صورت را به‌طور شایع و از طریق فشردن موضعی، درگیر می‌سازند. انفارکتوس‌ها، ضایعات میلین‌زدای MS، و تومورها، ضایعات شایع پل مغزی هستند که سبب قطع رشته‌های عصب صورت می‌شوند؛ سایر نشانه‌های درگیری ساقهٔ مغزی نیز معمولاً وجود دارند. تومورهایی که به استخوان گیجگاهی تهاجم می‌کنند (جسم کاروتید، کُلستئاتوم، درموئید) می‌توانند سبب ایجاد نوعی فلج بل شوند، ولی شروع آن تدریجی بوده و سیری پیشرونده را طی می‌کند.

تمامی این شکل‌های هسته‌ای یا محیطی از فلج صورت باید از نوع فوق‌هسته‌ای آن افتراق داده شوند. در نوع فوق‌هسته‌ای، میزان درگیری عضلات پیشانی و حلقوی چشم پیشانی، کمتر از میزان درگیری عضلات بخش تحتانی صورت است، زیرا عضلات فوقانی صورت توسط مسیرهای قشری- بولبار واصله از هر دو قشر حرکتی عصب‌گیری می‌کنند، درحالی‌که عضلات تحتانی صورت فقط توسط نیمکرهٔ سمت مقابل عصب‌دهی می‌شوند. در ضایعات فوق‌هسته‌ای، ممکن است حرکات صورت ارادی و هیجانی از یکدیگر متمایز شوند، و در اغلب موارد، درجاتی از فلج اندام فوقانی یا تحتانی یا نوعی آفازی (در ضایعات نیمکرهٔ غالب) وجود دارد.

بررسی آزمایشگاهی در بیمارانی که با چهار مورد زیر

مراجعه می‌کنند، تشخیص فلج بل را معمولاً می‌توان به‌صورت بالینی مطرح کرد: (۱) تظاهری تیپیک دارند؛ (۲) هیچ‌گونه عامل خطرساز یا علامت قبلی برای سایر علل فلج صورت ندارند؛ (۳) هیچ‌گونه ضایعهٔ جلدی هرپس زوستر در مجرای گوش خارجی ندارند؛ و (۴) معاینهٔ نورولوژیک آنها به‌استثنای عصب صورت، طبیعی است. در این میان، توجه ویژه به عصب هشتم جمجمه‌ای (که هم در پیوستگاه پل مغزی- بصل‌النخاع و هم در داخل استخوان گیجگاهی، در نزدیکی عصب صورت طی مسیر می‌کند) و سایر اعصاب جمجمه‌ای ضروری است. در موارد آتیپیک یا غیر قطعی، ممکن است انجام تست ESR، بررسی از نظر دیابت قندی، گرفتن عیار لایم، بررسی آنزیم مبدل آنژیوتانسین و تصویربرداری از قفسهٔ سینه جهت سارکوئیدوز احتمالی، پونکسیون کمر از نظر سندرم گیلن- بارهٔ احتمالی، یا انجام اسکن MRI توصیه شود. در MRI، اغلب تورم و جذب مادهٔ حاجب توسط عصب صورت در فلج بل نهان‌زاد مشاهده می‌شود (شکل ۳-۴۵۵).

درمان فلج بل

اقدامات درمانی علامتی عبارت‌اند از (۱) استفاده از نوار چسب برای بستن پلک فوقانی در هنگام خواب و پیشگیری از خشک شدن قرنیه، و (۲) ماساژ دادن عضلات ضعیف. تجویز یک دوره گلوکوکورتیکوئید، مانند پردنیزون، ۸۰mg-۶۰ روزانه در طول ۵ روز نخست و سپس قطع تدریجی ظرف مدت ۵ روز بعدی، سبب کوتاه‌شدن مختصر دورهٔ فروکش شده و بهبود نتیجهٔ عملکردی می‌شود. اگرچه در کارآزمایی‌های بزرگ تصادفی بزرگ و دارای گروه شاهد مناسب، تجویز ترکیبات ضد ویروسی مانند والاسیکلوویر (۱۰۰۰mg روزانه به مدت ۷-۵ روز) یا آسیکلوویر (۴۰۰mg پنج بار در روز به مدت ۱۰ روز) با هیچ مزیت بیشتری در مقایسه با تجویز گلوکوکورتیکوئید به‌تنهایی همراه نبوده است، ولی برخی داده‌های قدیمی‌تر حکایت از آن دارند که درمان ترکیبی با پردنیزون و والاسیکلوویر ممکن است اندکی بهتر از درمان با پردنیزولون به‌تنهایی باشد (به‌ویژه در بیمارانی با تظاهرات بالینی شدید). پژوهشگران برای بیماران دچار فلج دایمی ناشی از فلج بل، از چند نوع عمل جراحی زیبایی به‌منظور بازگرداندن ظاهری نسبتاً متقارن به چهره استفاده کرده‌اند.

سایر اختلالات حرکتی صورت

اسپاسم نیمی از صورت، شامل انقباضات غیر ارادی نامنظم و بدون درد در یک سمت صورت است. به‌نظر می‌رسد اکثر موارد، با فشرده شدن عصب صورت در محل خروج از پل مغزی مرتبط باشند. سایر موارد، به‌عنوان ضایعهٔ برجای مانده از فلج بل ایجاد شده و یا ثانویه به فشرده شدن و/ یا میلین‌زدایی عصب به‌دلیل تومور، عفونت، یا MS هستند. موارد خفیف را می‌توان با تجویز کاربامازپین، گاباپنتین، یا در صورت بی‌تأثیر بودن این داروها، بکلوفن درمان کرد. تزریق موضعی توکسین بوتولینوم به‌داخل عضلات مبتلا می‌تواند اسپاسم‌ها را به‌مدت ۴-۳ ماه برطرف سازد، ولی این تزریق‌ها باید تکرار شوند. موارد مقاوم ناشی از فشرده شدن توسط عروق، معمولاً به عمل جراحی برداشتن فشار از روی عصب صورت پاسخ می‌دهند.

بلفاروسپاسم، نوعی اسپاسم راجعه و غیر ارادی هر دو پلک است که معمولاً در افراد سالمند و به‌صورت نوعی پدیدهٔ منفرد و یا با درجاتی متغیری از اسپاسم سایر عضلات صورت رخ می‌دهد. موارد شدید و دایمی از بلفاروسپاسم را می‌توان با تزریق موضعی توکسین بوتولینوم به‌داخل عضلهٔ حلقوی چشم درمان کرد. میوکیمی صورت، به فعالیت موج‌مانند ظریف عضلات صورت اطلاق می‌شود؛ که ممکن است در اثر MS یا متعاقب سندرم گیلن- باره ایجاد شود (فصل ۴۶۰).

همی‌آتروفی صورت، عمدتاً در زنان رخ داده و وجه مشخصهٔ آن عبارت است از ناپدید شدن چربی در بافت‌های درم و زیرجلدی یک سمت از صورت. این بیماری معمولاً در دوران نوجوانی یا در سال‌های ابتدایی دوران بزرگسالی آغاز شده و به‌آهستگی پیشرفت می‌کند. در شکل پیشرفتهٔ آن، سمت مبتلای صورت، نحیف شده و پوست آن نازک و چروکیده و قهوه‌ای‌رنگ می‌شود. موهای صورت ممکن است سفید شده و بریزند، و غدد سباسه نیز دچار آتروفی می‌شوند. درگیری دوطرفه ممکن است دیده شود. علت این بیماری در برخی از موارد ممکن است شکل محدودی از اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی) باشد. درمان آن نیز ماهیتی زیبایی داشته و شامل پیوند پوست و چربی زیرجلدی است.





شکل ۳- ۴۵۵ تصاویر MRI محوری و تاجی به‌روش T1 و پس از تزریق گادولینیوم همراه با سرکوب چربی، جذب مادهٔ حاجب به‌صورت خطی، صاف، و منتشر توسط عصب صورت سمت چپ دیده می‌شود که بخش‌های زانویی، صماخی، و ماستوئید درون استخوان گیجگاهی (*پیکان‌ها*) را درگیر ساخته و شواهدی از ضایعهٔ توده‌ای نیز وجود ندارد. اگر این یافته‌ها، کاملاً به‌نفع فلج بل هستند، ولی یافته‌های مشابهی نیز ممکن است با علل دیگری مانند بیماری لایم، سارکوئیدوز، و گسترش بدخیم پری‌نورال مشاهده شوند.

اختلالات سایر اعصاب جمجمه‌ای

نورالژی زبانی- حلقی

این شکل از نورالژی، عصب جمجمه‌ای نهم (زبانی- حلقی) و گاهی بخش‌هایی از عصب جمجمه‌ای دهم (واگ) را مبتلا می‌سازد، و از بسیاری جهات، شبیه به نورالژی سه‌قلو بوده، ولی شیوعی به‌مراتب کمتر از آن دارد. درد آن شدید و حمله‌ای است؛ و از یک سمت حلق (تقریباً در حفرهٔ لوزه‌ای) نشأت می‌گیرد. در برخی موارد، درد در ناحیهٔ گوش بوده یا می‌تواند از حلق به گوش انتشار یابد، زیرا شاخهٔ صماخی از عصب زبانی- حلقی درگیر می‌شود. اسپاسم‌های ناشی از این درد ممکن است در اثر بلع یا سرفه آغاز شوند. هیچ‌گونه اختلال حرکتی یا حسی قابل اثباتی وجود ندارد؛ عصب زبانی- حلقی، حس چشایی یک سوم خلفی زبان را تأمین کرده و به‌همراه عصب واگ، حس بخش خلفی حلق را نیز برعهده دارد. علایم قلبی- برادیکاردی یا آسیستول، هیپوتانسیون، و غش‌کردن- گزارش شده‌اند. نورالژی زبانی- حلقی می‌تواند در اثر فشرده شدن توسط عروق، MS، یا تومورها ایجاد شود، ولی بسیاری از موارد آن، نهان‌زاد هستند. درمان طبی، مشابه با درمان ارائه شده برای نورالژی سه‌قلو است، و کاربامازپین معمولاً انتخاب نخست به‌شمار می‌رود. اگر درمان دارویی ناموفق باشد، اقدامات جراحی- شامل برداشتن فشار به‌روش میکروواسکولار در صورت مشهود بودن فشار ناشی از عروق- یا ریزوتومی رشته‌های زبانی- حلقی و واگ موجود در پیاز ژوگولار اغلب موفقیت‌آمیز خواهد بود.

نوروپاتی زبانی- حلقی به‌همراه فلج اعصاب واگ و فرعی ممکن است در اثر عفونت هرپس زوستر یا به‌همراه تومور یا آنوریسمی در حفرهٔ خلفی یا در سوراخ ژوگولار ایجاد شود. خشونت صدای ناشی از فلج تارهای صوتی، مشکلاتی در بلع، انحراف کام نرم به‌سمت سالم، بی‌حسی دیوارهٔ خلفی حلق، و ضعف بخش فوقانی عضلات ذوزنقه‌ای و استرنوکلئیدوماستوئید، سندرم سوراخ ژوگولار را تشکیل می‌دهند **(جدول ۲-۴۵۵)**.

دیسفاژی و دیسفونی

هنگامی که بخش درون‌جمجمه‌ای یکی از عصب‌های واگ (دهم جمجمه‌ای) قطع می‌شود، کام نرم در همان سمت فرو می‌افتد و دیوارهٔ جانبی حلق، دچار «حرکت پرده‌ای» می‌شوند، که در این صورت، در هنگام ادای عبارت «آآآآه» توسط بیمار که موجب بالا رفتن کام می‌شود، ستون‌های حلق به‌سمت میانی حرکت می‌کنند. صدای فرد خشن و اندکی تودماغی می‌شود، و تار صوتی نیز بدون حرکت و در حدفاصل بین دورشدگی و نزدیک‌شدگی باقی می‌ماند. از بین رفتن حس مجرای شنوایی خارجی و بخش خلفی لالهٔ گوش نیز ممکن است دیده شود.

شاخه‌های حلقی هر دو عصب واگ ممکن است در دیفتری

جدول ۲-۴۵۵ سندرم‌های اعصاب جمجمه‌ای

محل	اعصاب جمجمه‌ای	علت معمول
شیار شب‌پره‌ای (حدقه‌ای فوقانی)	۳، ۴، شاخهٔ اول ۵، ۶	تومورهای مهاجم استخوان شب‌پره‌ای؛ آنوریسم
دیوارهٔ جانبی سینوس غاری (کاورنو)	۳، ۴، شاخهٔ اول ۵، ۶ اغلب همراه با بیرون‌زدگی حدقهٔ چشم	عفونت، ترومبوز، آنوریسم، یا فیستول سینوس غاری (کاورنو)؛ تومورهای مهاجم سینوس‌ها و زین ترکی؛ گرانولوم خوش‌خیمی که به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهد
فضای خلف شب‌پره‌ای	۲، ۳، ۴، ۵، ۶	تومورهای بزرگ حفرهٔ جمجمه‌ای میانی
رأس استخوان خاره	۵، ۶	پتروزیت؛ تومورهای استخوان خاره
مجرای شنوایی داخلی	۷، ۸	تومورهای استخوان خاره (درموئیدها و غیره)؛ فرآیندهای عفونی؛ نوروم آکوستیک
زاویهٔ پل مغزی- مخچه	۵، ۷، ۸ و گاهی ۹	نوروم آکوستیک؛ منتژیوم
سوراخ ژوگولار	۹، ۱۰، ۱۱	تومورها و آنوریسم
فضای کوندیلار جانبی خلفی	۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲	تومورهای غدهٔ بناگوشی و جسم کاروتید و تومورهای متاستاتیک
فضای پشت بناگوشی خلفی	۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، و سندرم هورنر	تومورهای غدهٔ بناگوشی، جسم کاروتید، گره‌های لنفاوی؛ تومور متاستاتیک؛ آدنیت سلی

درگیر شوند؛ صدا، کیفیتی تودماغی پیدا کرده و بازگشت مایعات از بینی در هنگام بلع رخ می‌دهد.

آسیب به عصب واگ در غلاف کاروتید ممکن است در هنگام شکافت کاروتید یا متعاقب اندارترکتومی نیز رخ دهد. عصب واگ ممکن است در سطح مننژی توسط فرآیندهای نئوپلاستیک و عفونی و در داخل بصل‌النخاع توسط تومورها، ضایعات عروقی (مانند سندرم مدولاری جانبی)، یا بیماری نورون حرکتی درگیر شود. این عصب ممکن است در عفونت با ویروس واریسلا زوستر نیز درگیر شود. پلی‌میوزیت و درماتومیوزیت، که به‌دلیل درگیر ساختن مستقیم عضلات حنجره و حلق، سبب خشونت صدا و دیسفاژی می‌گردند، ممکن است با بیماری‌های اعصاب واگ اشتباه گرفته شوند. دیسفاژی از علایم برخی بیماران مبتلا به دیستروفی میوتونیک نیز به‌شمار می‌رود. **علل غیر نورولوژیک دیسفاژی در فصل ۵۳ شرح داده شده‌اند.**

اعصاب حنجره‌ای راجعه، به‌ویژه در سمت چپ، اغلب در جریان بیماری‌های درون قفسهٔ سینه آسیب می‌بینند. آنوریسم قوس آئورت، بزرگ شدن دهلیز چپ، و تومورهای مدیاستن و نایژه‌ها، از علل به‌مراتب شایع‌تر فلج منفرد تار صوتی در مقایسه با اختلالات درون‌جمجمه‌ای هستند. مع‌هذا، تعداد قابل‌ملاحظه‌ای از موارد فلج عصب حنجره‌ای راجعه، نهان‌زاد باقی می‌مانند.

پزشک در هنگام رویارویی با فلج حنجره، باید بکوشد تا محل ضایعه را تعیین کند. اگر ضایعه، درون بصل‌النخاع باشد، معمولاً نشانه‌های دیگری همانند اختلال عملکرد مخچه در همان سمت، از بین رفتن حس درد و حرارت در صورت همان سمت و در اندام فوقانی و تحتانی سمت مقابل، و سندرم هورنر در همان سمت نیز وجود دارند. اگر ضایعه در خارج بصل‌النخاع باشد، اعصاب زبانی- حلقی و فرعی نخاعی معمولاً درگیر هستند (سندرم سوراخ ژوگولار). اگر هم ضایعه در خارج از جمجمه و در فضای پشت بناگوشی یا کوندیلار جانبی خلفی باشد، ممکن است ترکیبی از فلج‌های اعصاب جمجمه‌ای نهم، دهم، یازدهم، و دوازدهم به‌همراه سندرم هورنر دیده شود **(جدول ۲-۴۵۵)**. اگر هیچ‌گونه اختلال حسی در کام و حلق و هیچ‌گونه دیسفاژی یا ضعف کام وجود نداشته باشد، ضایعهٔ مربوطه در ترازی پایین‌تر از خاستگاه شاخه‌های حلقی که از بخش‌های فوقانی ناحیهٔ گردنی، عصب واگ را ترک می‌کنند، قرار دارد؛ در این صورت، محل معمول بیماری، مدیاستن خواهد بود.

ضعف گردن

درگیری منفرد عصب فرعی (یازدهم جمجمه‌ای) می‌تواند در هر نقطه‌ای از مسیر آن رخ داده، و سبب فلج کامل یا ناقص عضلات دوزنقه‌ای و استرنوکلئیدوماستوئید شود. حالت شایع‌تر، آن است که درگیری این عصب، به‌همراه اختلالاتی در اعصاب جمجمه‌ای نهم و دهم در سوراخ ژوگولار یا پس از خروج از جمجمه رخ دهد **(جدول ۲-۴۵۵)**. شکلی نهان‌زاد از نوروپاتی عصب فرعی که شبیه به فلج بل است نیز گزارش شده است، و در برخی موارد ممکن است راجعه باشد. اکثر بیماران ولی نه همهٔ آنها، بهبود می‌یابند.

فلج زبان

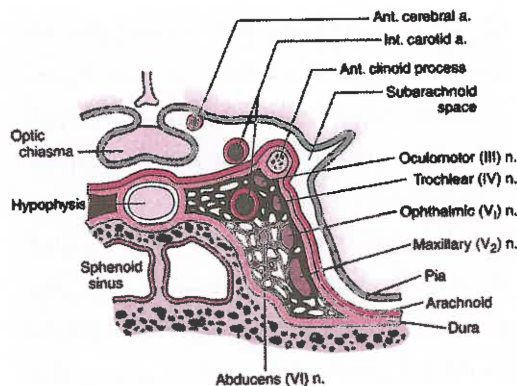
عصب زیرزبانی (دوازدهم مغزی)، عضلات زبان همان سمت را عصب‌دهی می‌کند. هستهٔ این عصب یا رشته‌های آن در هنگام خروج، ممکن است در ضایعات درون بصل‌النخاعی مانند تومور، پولیومیلیت، یا در اغلب موارد بیماری نورون حرکتی درگیر شوند. ضایعات مننژهای قاعده‌ای و استخوان‌های پس‌سری (پلاتی‌بازی، تورفتگی کوندیل‌های پس‌سری، بیماری پاژه) می‌توانند این عصب را در طول مسیر خارج بصل‌النخاعی آن و یا درون مجرای زیرزبانی، تحت فشار قرار دهند. ضایعاتی منفرد با علت ناشناخته نیز می‌توانند رخ دهند. آتروفی و فاسیکولاسیون زبان، چند هفته تا چند ماه پس از قطع این عصب ایجاد می‌شود.

فلج‌های متعدد اعصاب جمجمه‌ای

چندین عصب جمجمه‌ای ممکن است در یک فرآیند بیماری واحد، درگیر شوند. در این صورت، مشکل بالینی اصلی عبارت است از تعیین این نکته که آیا ضایعه، در داخل ساقهٔ مغزی قرار دارد یا در خارج آن. وجوه مشخصهٔ ضایعاتی که بر روی سطح ساقهٔ مغزی قرار دارند، آن است که در آنها اولاً اعصاب جمجمه‌ای مجاور درگیر می‌شوند (اغلب به‌صورت پشت‌سرهم) و ثانیاً مسیرهای حرکتی و حسی بلند و ساختمان‌های قطعه‌ای موجود در داخل ساقهٔ مغزی، دیرهنگام و به‌میزان مختصر درگیر می‌شوند. در مورد ضایعات اولیه‌ای که در داخل ساقهٔ مغزی ایجاد می‌شوند، عکس این قضیه صادق است. ضایعات خارج بصل‌النخاعی به‌احتمال بیشتری ممکن است سبب خوردگی یا بزرگ‌شدن سوراخ‌های محل خروج اعصاب جمجمه‌ای شوند. ضایعهٔ درون بصل‌النخاعی که اعصاب جمجمه‌ای را درگیر می‌سازد، اغلب سبب ایجاد نوعی فلج حسی یا حرکتی متقاطع (نشانه‌های عصب جمجمه‌ای در یک سمت از بدن و نشانه‌های مسیر عصبی در سمت مقابل) می‌شود.

درگیری اعصاب جمجمه‌ای متعدد در خارج از ساقهٔ مغزی، اغلب در نتیجهٔ تروما، عفونت‌های موضعی شامل ویروس واریسلا- زوستر، علل عفونی و غیر عفونی (و به‌ویژه کارسینوماتوی) مننژیت **(فصل‌های ۱۶۴ و ۱۶۵)**، بیماری‌های گرانولوماتو مانند گرانولوماتوز وگنر، بیماری بهجت، اختلالات عروقی شامل اختلالات ناشی از دیابت، آنوریسم‌های در حال بزرگ‌شدن، یا تومورهایی با ارتشاح موضعی رخ می‌دهد. از میان این تومورها، دیده شده است که سرطان حلق بینی، لنفوم، نوروفیبروم، مننژیوم، کوردوم، کُلستئاتوم، کارسینوم، و سارکوم همگی سبب درگیری اعصاب جمجمه‌ای متعددی می‌شوند. فلج اعصاب جمجمه‌ای متعدد به‌دلیل روابط آناتومیکی که دارند، چندین سندرم متمایز را ایجاد می‌کنند که فهرست آنها در جدول ۲-۴۵۵ ارائه شده است. سارکوئیدوز، علت برخی از موارد نوروپاتی جمجمه‌ای متعدد است؛ سل، ناهنجاری کیاری، پلاتی‌بازی، و تهاجم به قاعدهٔ جمجمه نیز از علل دیگر هستند. اختلال صرفاً حرکتی بدون آتروفی، همواره احتمال میاستنی گراو را در ذهن مطرح می‌سازد **(فصل ۴۶۱)**. همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، سندرم گیلن- باره سبب درگیری دوطرفهٔ عصب صورت به‌طور شایع می‌شود. در حالت فیشر از سندرم گیلن- باره، پارزی عصب حرکتی چشم به‌همراه آتاکسی و فقدان رفلکس در اندام‌ها رخ می‌دهد **(فصل ۴۶۰)**. انسفالوپاتی ورنیکه می‌تواند سبب ایجاد افتالموپلژی شدید همراه با سایر نشانه‌های ساقهٔ مغزی شود **(فصل ۳۳۰)**.

سندرم سینوس غاری یا کاورنو **(شکل ۴-۴۵۵)** نوعی اختلال متمایز است که در اغلب موارد حیات فرد را تهدید می‌کند، و اغلب به‌صورت زیر تظاهر می‌کند: درد صورت یا حدقهٔ چشم؛ تورم حدقهٔ چشم و کیموز ناشی از مسدود شدن وریدهای اُفتالمیک؛ تب؛ نوروپاتی عصب حرکتی چشم که عصب‌های جمجمه‌ای سوم، چهارم، و ششم را درگیر می‌سازد؛ و نوروپاتی سه‌قلو که شاخهٔ اُفتالمیک (V1) و گاهی شاخهٔ ماگزیلاری (V2) از عصب سه‌قلو را درگیر می‌سازد. ترومبوز سینوس کاورنو که اغلب ثانویه به سلولیت حدقهٔ چشم (معمولاً ناشی از *استافیلوکوک اورئوس*)، یا خاستگاهی جلدی بر روی



شکل ۴- ۴۵۵ کالبدشناسی سینوس غاری (کاورنو در مقطع تاجی)، که موقعیت اعصاب جمجمه‌ای نسبت به این سینوس عروقی، شریان کاروتید داخلی (که حلقه‌ای به‌سمت قدام و به‌داخل محل برش می‌زند)، و ساختمان‌های اطراف را نشان می‌دهد.

صورت، یا سینوزیت (به‌ویژه موکورمیکوز در بیماران دیابتی) رخ می‌دهد، شایع‌ترین علت قلمداد می‌شود؛ از سایر علل آن می‌توان به آنوریسم شریان کاروتید، فیستول کاروتید- کاورنو (بروئی حدقهٔ چشم ممکن است وجود داشته باشد)، منتژیوم، کارسینوم حلق بینی، سایر تومورها، یا نوعی اختلال گرانولوماتوی نهان‌زاد (سندرم تولوزا- هانت) اشاره کرد. دو سینوس کاورنو، مستقیماً و از طریق مجاری بین‌غاری به‌یکدیگر متصل هستند؛ بنابراین، درگیری در یک سمت ممکن است گسترش یافته و به‌حالت دوطرفه درآید. تشخیص زودهنگام، ضروری است، به‌ویژه هنگامی که ناشی از عفونت باشد، و درمان نیز به علت زمینه‌ای بستگی دارد.

در موارد عفونی، تجویز بهنگام آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، تخلیهٔ تمامی حفرات آبسه‌ای، و شناسایی ارگانیسم مهاجم ضروری است. درمان ضد انعقادی می‌تواند برای موارد ترمبوز اولیه مفید واقع شود. برای درمان فیستول یا آنوریسم، ترمیم یا بستن شریان کاروتید ممکن است ضرورت یابد. سندرم تولوزا- هانت معمولاً به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهد. بهبود چشمگیر درد، معمولاً ظرف مدت چند روز دیده می‌شود؛ پردنیزون خوراکی (۶۰ میلی‌گرم) معمولاً تا ۲ هفته ادامه یافته و سپس به‌تدریج ظرف مدت ۱ ماه (یا بیشتر در صورت عود درد) قطع می‌شود. گاهی لازم است یک داروی سرکوب‌کنندهٔ ایمنی مانند آزاتیوپرین یا متوترکسات نیز اضافه شود تا پاسخ اولیه نسبت به گلوکوکورتیکوئیدها حفظ شود.

گهگاه نیز شکلی نهان‌زاد از درگیری اعصاب جمجمه‌ای متعدد در یک یا هر دو سمت صورت دیده می‌شود. این سندرم، شامل آغاز درد آزارندهٔ صورت به‌طور تحت‌حاد است که متعاقباً فلج اعصاب حرکتی رخ می‌دهد. علایم بالینی این سندرم، با علایم بالینی سندرم تولوزا- هانت هم‌پوشانی داشته و به‌نظر می‌رسد ناشی از التهاب نهان‌زاد سخت‌شامه باشد که در تصویر MRI قابل مشاهده است. این سندرم معمولاً نسبت به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهد.

۴۵۶ بیماری‌های نخاع

Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

بیماری‌های نخاع اغلب ویرانگر هستند، و سبب ایجاد کوادری‌پلژی، پاراپلژی، و اختلالات حسی در مقیاسی به‌مراتب گسترده‌تر از آسیب وارده به هر جای دیگر دستگاه عصبی می‌شوند، زیرا نخاع در یک مقطع عرضی کوچک، شامل تقریباً تمامی برون‌ده حرکتی و درون‌داد حسی تنه و اندام‌ها است. بسیاری از بیماری‌های نخاع چنانچه در همان مراحل ابتدایی شناسایی شده و درمان گردند، برگشت‌پذیر هستند (جدول ۱-۴۵٦)؛ لذا این بیماری‌ها از حیاتی‌ترین اورژانس‌های نورولوژیک قلمداد می‌شوند. برای آنکه احتمال دستیابی به نتیجهٔ موفقیت‌آمیز به‌حداکثر ممکن برسد، استفادهٔ کارآمد از روش‌های تشخیصی، به‌همراه آگاهی از دانش کالبدشناسی و علایم بیماری‌های نخاع ضروری است.

برخورد با بیمار: بیماری نخاعی

کالبدشناسی نخاع در ارتباط با نشانه‌های بالینی

نخاع، گسترشی نازک و لوله‌ای- شکل از دستگاه عصبی مرکزی است که در داخل مجرای نخاعی استخوانی قرار

جدول ۱-۴۵۶ اختلالات نخاعی قابل درمان

فشارنده
نئوپلاسم فوق‌سخت‌شامه‌ای، درون‌سخت‌شامه‌ای، یا درون‌نخاعی
آبسهٔ فوق‌سخت‌شامه‌ای
خونریزی فوق‌سخت‌شامه‌ای
اسپوندیلوز گردنی
دیسک فتق یافته
فشردگی پس از ترومای ناشی از خونریزی یا مهرهٔ شکسته یا جابجا شده
عروقی
ناهنجاری شریانی- وریدی و فیستول سخت‌شامه‌ای
سندرم آنتی‌فسفولیپید و سایر حالات همراه با افزایش انعقادپذیری
التهابی
اسکلروز متعدد
نورومیلیت اُپتیکا
میلیت عرضی
سارکوئیدوز
میلوپاتی ناشی از سارکوئیدوز
میلوپاتی ناشی از لوپوس اریتماتوی سیستمیک
واسکولیت
عفونی
ویروسی: VZV، HSV-1، HSV-2، CMV، HIV، HTLV-1، و غیره
باکتریایی و مایکوباکتریایی: *بورلیا، لیستریا، سیفلیس*، و غیره
مایکوپلاسما پنومونیه
انگلی شیستوزومیاز، توکسوپلاسموز
رشد و نموی
سیرنگومیلی
مننگومیلوسل
سندرم نخاع افسار زده
متابولیک
کمبود ویتامین B_{12} (اضمحلال ترکیبی تحت‌حاد)
کمبود مس

علایم اختصاری: CMV، سیتومگالوویروس؛ HSV، ویروس هرپس سیمپلکس؛ HTLV-1، ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی؛ VZV، ویروس واریسلا- زوستر.

دارد. نخاع از بصل‌النخاع آغاز شده و در جهت دُمی تا مخروط نخاعی در تراز کمری ادامه می‌یابد؛ بخش گسترش‌یافتهٔ فیبروز آن که فیلوم ترمینالە نام دارد، به استخوان دنبالچه ختم می‌شود. طول نخاع در بزرگسالان، حدود ۴۶ سانتی‌متر است، بیضی‌شکل بوده، و در نواحی گردنی و کمری (که در آنها، نورون‌ها به‌ترتیب به اندام‌های فوقانی و تحتانی عصب‌رسانی می‌کنند) بزرگ‌تر است. مسیرهای مادهٔ سفید که حاوی مسیرهای حسی صعودی و حرکتی نزولی هستند، در بخش محیطی قرار داشته، درحالی‌که اجسام سلولی عصب‌ها در یک ناحیهٔ داخلی از مادهٔ خاکستری جمع‌شده‌اند که به‌شکل شبدر چهار- برگ بوده و اطراف مجرای مرکزی را احاطه می‌کند؛ این مجرای مرکزی، به‌لحاظ کالبدشناختی، گسترشی از بطن چهارم است. غشاهایی که نخاع را می‌پوشانند – یعنی نرم‌شامه، عنکبوتیه، و سخت‌شامه– در ادامهٔ غشاهای پوشانندهٔ مغز بوده، و مایع مغزی- نخاعی نیز در داخل فضای تحت‌عنکبوتیه جاری است که خود در حدفاصل بین نرم‌شامه و عنکبوتیه قرار دارد.

نخاع دارای ۳۱ قطعه است، که هر یک دارای یک ریشهٔ حرکتی شکمی خروجی و یک ریشهٔ حسی پشتی ورودی هستند. در دوران رشد و نمو رویانی، رشد نخاع آهسته‌تر از رشد ستون فقرات صورت گرفته، و نخاع بالغ تقریباً در تراز جسم مهرهٔ کمری نخست پایان می‌یابد. اعصاب نخاعی تحتانی، مسیری به‌تدریج فزاینده به‌سمت پایین را طی می‌کنند تا از سوراخ‌های بین‌مهره‌ای خارج شوند. هفت جفت عصب نخاعی گردنی، از بالای جسم مهره‌های هم‌شمارهٔ خود خارج شده، درحالی‌که تمامی عصب‌های بعدی، از زیر جسم مهره‌های هم‌شمارهٔ خود خارج می‌گردند، زیرا هشت قطعه نخاع گردنی وجود داشته، ولی فقط هفت مهرهٔ گردنی وجود دارد. رابطهٔ بین قطعات نخاع و جسم مهرهٔ مربوطه در جدول ۲-۴۵۶ نشان داده شده است. این روابط، از اهمیت ویژه‌ای برای تعیین محل ضایعاتی برخوردار هستند که سبب فشرده شدن نخاع می‌گردند. برای مثال، اختلال حسی در زیر تراز ناف (دور تا دور بدن از قدام تا خلف) بیانگر درگیری مخاع مجاور به جسم مهرهٔ هفتم یا هشتم سینه‌ای است (شکل‌های ۲-۳۱ و ۳-۳۱ را ببینید). به‌علاوه، در هر تراز، مسیرهای صعودی

جدول ۲-۴۵۶ ترازهای نخاعی مربوط به اجسام مهره‌ای

تراز نخاعی	جسم مهره‌ای مربوطه
گردنی فوقانی	همانند تراز نخاعی
گردنی تحتانی	۱ تراز بالاتر
سینه‌ای فوقانی	۲ تراز بالاتر
سینه‌ای تحتانی	۲ تا ۳ تراز بالاتر
کمری	T10-T12
خاجی	T12-L1

و نزولی اصلی، به‌لحاظ پیکرنگاری با نوعی توزیع لایه‌لایه سازمان یافته‌اند که بیانگر خاستگاه یا مقصد رشته‌های عصبی مربوطه است.

تعیین تراز ضایعه وجود یک تراز افقی معین که در زیر آن، اختلال حسی، حرکتی، و خودمختار وجود داشته باشد، شاه‌علامت ضایعهٔ نخاعی است. این *تراز حسی*، بدین ترتیب تعیین می‌شود که پزشک از بیمار درخواست می‌کند تا برخورد نوک سوزن یا محرک سردی که در هر سمت از بدن، با بخش پروگزیمال اندام‌های تحتانی و بخش تحتانی تنه تماس داده شده و سپس به‌صورت متوالی به‌طرف بالا و به‌سمت گردن انتقال داده می‌شود را شناسایی کند. اختلال حسی در زیر این تراز، در اثر آسیب مسیر نخاعی- تالاموسی در سمت مقابل، در یک یا دو قطعه بالاتر (در صورت وجود ضایعهٔ نخاعی یک‌طرفه)، یا در همان تراز (در صورت وجود ضایعهٔ دوطرفه) ایجاد می‌شود. علت متفاوت بودن تراز اختلال در ضایعهٔ یک‌طرفه، همانا مسیر رشته‌های حسی نورون دوم است، که از شاخ پشتی نشأت گرفته، و در حین تقاطع در بخش قدامی مجرای مرکزی نخاع، یک یا دو تراز صعود می‌کنند و سپس به مسیر نخاعی- تالاموسی سمت مقابل می‌پیوندند. ضایعاتی که مسیر قشری- نخاعی نزولی و سایر مسیرهای حرکتی را قطع می‌کنند، سبب ایجاد پاراپلژی یا کوادری‌پلژی همراه با تشدید رفلکس‌های تاندونی عمقی، نشانه‌های بابنسکی، و سرانجام اسپاستیسیته (سندرم نورون حرکتی فوقانی) می‌شوند. آسیب عرضی نخاع سبب ایجاد اختلالات خودمختار نیز می‌شود که شامل فقدان تعریق در زیر تراز نخاعی درگیر، و نیز اختلال عملکرد جنسی، روده، و مثانه هستند.

بالاترین تراز ضایعهٔ نخاعی را می‌توان با بذل توجه به *نشانه‌های قطعه‌ای* مربوط به مختل شدن عصب‌رسانی حرکتی یا حسی توسط یک قطعهٔ نخاعی منفرد نیز تعیین کرد. نواری از تغییر حس (هیپرآلژزی یا هیپرپاتی) در انتهای فوقانی اختلال حسی، فاسیکولاسیون یا آتروفی در عضلاتی که توسط یک یا چند قطعه عصب‌دهی می‌شوند، یا فقدان رفلکس تاندونی یا خاموش بودن آن ممکن است در این تراز دیده شوند. البته این نشانه‌ها ممکن است در اختلالات کانونی ریشهٔ عصب یا عصب محیطی نیز دیده شوند؛ لذا بیشترین کاربرد مفید آنها هنگامی است که به‌همراه نشانه‌های آسیب به مسیرهای بلند وجود داشته باشند. در ضایعات شدید و حاد، اندام‌ها ممکن است در ابتدای امر، شل باشند، و نه اسپاستیک. این حالت «شوک نخاعی» تا چند روز و به‌ندرت تا چند هفته ادامه داشته و ممکن است با آسیب وسیع به سلول‌های شاخ قدامی در چندین قطعه از نخاع و یا با پلی‌نوروپاتی حاد اشتباه گرفته شود.

علایم و نشانه‌های اصلی آسیب عرضی به هر تراز نخاعی در زیر به‌طور خلاصه ارائه شده است.

نخاع گردنی ضایعات بخش فوقانی نخاع گردنی، سبب ایجاد کوادری‌پلژی و ضعف عضلهٔ دیافراگم می‌شوند. بالاترین تراز ضعف و از بین رفتن رفلکس‌ها در ضایعات C5-C6، در عضلهٔ دوسر بازویی؛ در ضایعات C7، در عضلهٔ سه‌سر بازویی و عضلات اکستانسور انگشت و مچ دست؛ و در ضایعات C8، در عضلات فلکسور انگشت و مچ دست دیده می‌شود. سندرم هورنر (میوز، پتوز، کاهش تعریق صورت) ممکن است با ضایعهٔ نخاع گردنی در هر ترازی همراه باشد.

نخاع سینه‌ای محل ضایعات این بخش، با توجه به تراز حسی موجود بر روی تنه، و در صورت وجود، با توجه به درد پشت در خط وسط تعیین می‌شود. نشانگرهای مفید تراز

حسی در تنه عبارت‌اند از نوک پستان‌ها (T4) و ناف (T10). ضعف اندام تحتانی و اختلالاتی در عملکرد مثانه و روده، با فلج حاصله همراه هستند. ضایعات T9-T10، سبب فلج شدن عضلات شکمی تحتانی (ولی نه عضلات شکمی فوقانی) شده، که به‌نوبهٔ خود موجب حرکت ناف به‌سمت بالا در هنگام انقباض دیوارهٔ شکم می‌گردد (*نشانهٔ بیوور*).

نخاع کمری ضایعات نخاع در تراز L2-L4، سبب فلج شدن عضلات فلکسور و نزدیک‌کنندهٔ ران، ضعیف شدن اکستانسیون ساق پا از محل زانو، و از بین رفتن رفلکس کشکک می‌شوند. ضایعات تراز L5-S1 فقط سبب فلج شدن حرکات پا و مچ پا، فلکسیون زانو، و اکستانسیون ران شده، موجب از بین رفتن رفلکس‌های مچ پا می‌گردند (S1).

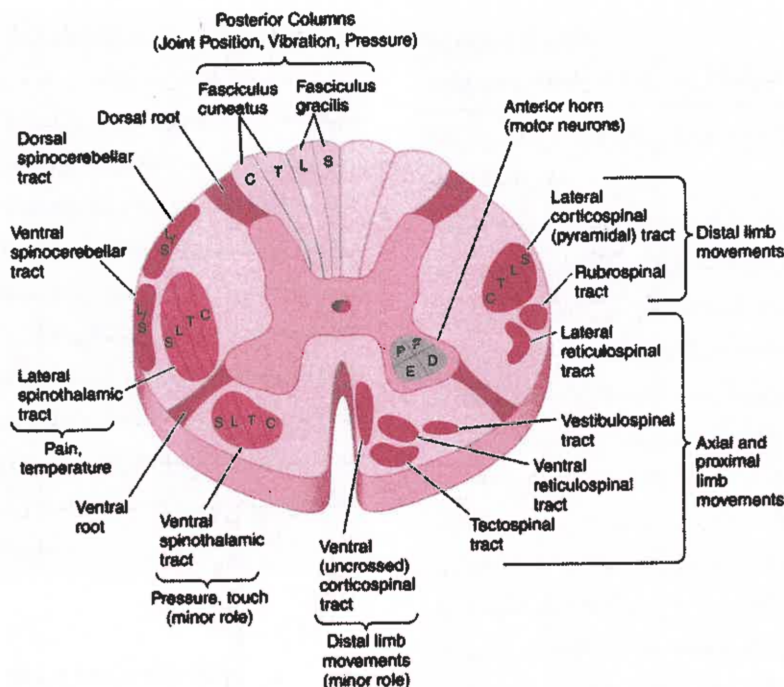
نخاع خاجی/ مخروط نخاعی مخروط نخاعی، همان پایانهٔ دُمی نخاعی به‌شمار می‌رود که به‌تدریج کوچک و کوچک‌تر شده است و شامل قطعات خاجی و یک قطعهٔ دنبالچه‌ای منفرد است. سندرم مخروط نخاعی متمایز، شامل بی‌حسی دوطرفه به‌شکل زین اسب (S3-S5)، اختلال عملکرد بارز مثانه و روده (احتباس ادرار و بی‌اختیاری همراه با شُل بودن تونوسیتهٔ مقعد)، و ناتوانی جنسی است. رفلکس‌های بولبوکاورنو (S2-S4) و مقعدی (S4-S5) از بین می‌روند **(فصل ۴۳۷)**. قدرت عضلانی تا حدی بسیار حفظ می‌شود. در نقطهٔ مقابل، وجوه مشخصهٔ ضایعات دُم اسب یا همان ریشه‌های عصبی نشأت گرفته از بخش تحتانی نخاع، عبارت‌اند از کمردرد و درد رادیکولار، اختلال حسی و ضعف اندام تحتانی به‌صورت نامتقارن، فقدان رفلکس‌ها در اندام‌های تحتانی به‌صورت متغیر، و سالم ماندن نسبی عملکرد روده و مثانه. ضایعات توده‌ای در بخش تحتانی مجرای نخاعی، اغلب سبب ایجاد تابلوی بالینی مختلطی شامل مؤلفه‌هایی از هر دو سندرم دُم اسب و سندرم مخروط نخاعی می‌شوند. **سندرم‌های دُم اسب در فصل ۲۲ نیز شرح داده شده‌اند.**

الگوهای خاص بیماری نخاع محل قرارگیری مسیرهای اصلی صعودی و نزولی نخاع در **شکل ۱-۴۵۶** نشان داده شده است. اکثر مسیرها- و از جمله ستون‌های خلفی و مسیرهای نخاعی- مخچه‌ای و هرمی- در همان سمتی از بدن قرار دارند که به آنها عصب‌دهی می‌کنند. مع‌هذا، رشته‌های آورانی که واسطهٔ حس درد و حرارت هستند، در مسیر نخاعی- تالاموسی سمت مقابل سمتی که عصب‌دهی می‌کنند، صعود می‌نمایند. آرایش کالبدشناختی این مسیرها، سبب ایجاد سندرم‌های متمایز و مشخصه‌ای می‌شود که نشانه‌هایی کمکی را برای تشخیص فرآیند بیماری زمینه‌ای مربوطه فراهم می‌آورند.

سندرم نیم‌نخاعی براون- سکارد این سندرم شامل ضعف (مسیری قشری- نخاعی) و از بین رفتن حس تشخیص موقعیت مفصل و ارتعاش (ستون خلفی) در همان سمت ضایعه و از بین رفتن حس درد و حرارت (مسیر نخاعی- تالاموسی) در یک یا دو تراز پایین‌تر از ضایعه در سمت مقابل است. نشانه‌های قطعه‌ای، مانند درد رادیکولار، آتروفی عضلانی، یا از بین رفتن رفلکس تاندونی عمقی، یک‌طرفه هستند. شکل‌های ناقص، شایع‌تر از شکل کامل این سندرم هستند.

سندرم نخاعی مرکزی این سندرم در اثر آسیب انتخابی به سلول‌های عصبی مادهٔ خاکستری و مسیرهای نخاعی- تالاموسی متقاطع احاطه‌کنندهٔ مجرای مرکزی ایجاد می‌شود. در نخاع گردنی، سندرم نخاعی مرکزی سبب ایجاد ضعف اندام فوقانی نامتناسب با ضعف اندام تحتانی و اختلال حسی «تفکیک شده» می‌گردد، یعنی از بین رفتن حس درد و حرارت بر روی شانه‌ها، بخش تحتانی گردن، و بخش فوقانی تنه (توزیع شِنِل مانند)؛ که برخلاف سالم ماندن حس ارتعاش، تشخیص موقعیت مفصل، و لمس سطحی در این نواحی است. تروما به نخاع، سیرنگومیلی، و تومورهای درون نخاع، علل اصلی ایجادکنندهٔ این سندرم به‌شمار می‌روند.

سندرم شریان نخاعی قدامی انفارکتوس نخاع، معمولاً در اثر مسدود شدن این شریان یا کاهش میزان جریان خون در آن ایجاد می‌شود. نتیجهٔ حاصله عبارت است از تخریب



شکل ۱ – ۴۵۶ **مقطع عرضی نخاع**، در بازنمایی مرکب، که مسیرهای اصلی صعودی (سمت چپ) و نزولی (*سمت راست*) را نشان می‌دهد. مسیرهای نخاعی- تالاموسی جانبی و شکمی، از سمت مقابل سمتی از بدن صعود می‌کنند که به آنها عصب‌دهی می‌نمایند. C، گردنی؛ D، دیستال؛ E، اکستانسورها؛ F، فلکسورها؛ L، کمری؛ P، پروگزیمال؛ S، خاجی؛ T، سینه‌ای.

بافتی دوطرفه در چندین تراز مجاور، ولی سالم باقی ماندن ستون‌های خلفی، تمامی عملکردهای نخاعی- حرکتی، حسی، و خودمختار- در زیر تراز ضایعه از بین می‌روند، ولی استثنای بارز در این میان، سالم باقی ماندن حس تشخیص موقعیت و ارتعاش است.

سندرم سوراخ بزرگ ضایعات این منطقه سبب مختل شدن رشته‌های متقاطع مسیر هرمی می‌شوند که باید به‌سمت اندام‌های تحتانی بروند و در سمت دُمی رشته‌های مربوط به اندام‌های فوقانی تقاطع کرده و موجب ایجاد ضعف در اندام‌های تحتانی می‌گردند (*پارزی پایکی*). ضایعات فشارندهٔ نزدیک به سوراخ بزرگ ممکن است سبب ایجاد ضعف در شانه و اندام فوقانی همان سمت و متعاقباً ضعف اندام تحتانی همان سمت و سپس اندام تحتانی سمت مقابل، و سرانجام اندام فوقانی سمت مقابل با الگوی «دورتادور ساعت دیواری» شوند که ممکن است در هر یک از چهار اندام آغاز گردند. معمولاً درد زیر ناحیهٔ پس‌سری وجود دارد که به گردن و شانه‌ها گسترش می‌یابد.

سندرم‌های درون‌نخاعی و برون‌نخاعی افتراق دادن فرآیندهای *درون‌نخاعی* (فرآیندهایی که از درون مادهٔ نخاع نشأت می‌گیرند) از فرآیندهای *برون‌نخاعی* (فرآیندهایی که در خارج از نخاع واقع شده و نخاع یا عروق خونی آن را تحت فشار قرار می‌دهند)، مفید خواهد بود. البته این ویژگی‌های افتراق‌دهنده، صرفاً نسبی بوده و به‌عنوان رهنمودهای بالینی عمل می‌کنند. در ضایعات برون‌نخاعی، درد رادیکولار اغلب بارز بوده، و در همان اوایل، اختلال حس ناحیهٔ خاجی و ضعف اسپاستیک اندام‌های تحتانی همراه با بی‌اختیاری ناشی از سطحی بودن رشته‌های حسی و حرکتی مربوطه در مسیرهای نخاعی- تالاموسی و قشری- نخاعی وجود دارد (شکل ۱-۴۵۶). ضایعات درون‌نخاعی اغلب سبب ایجاد درد سوزشی بدون محل

دقیق (و نه درد رادیکولار) شده ولی حس را در مناطق میان‌دوراه (برینه) و خاجی مختل نمی‌کنند («سالم ماندن ناحیهٔ خاجی»)، که بیانگر حالت لایه‌ای مسیر نخاعی- تالاموسی است، به‌نحوی که رشته‌های خاجی در بیرون‌ترین لایه قرار دارند؛ نشانه‌های مسیر قشری- نخاعی، مدتی بعد ظاهر می‌شوند. در مورد ضایعات برون‌نخاعی، باید توده‌های برون‌سخت‌شامه‌ای (اپیدورال) را از توده‌های درون‌سخت‌شامه‌ای افتراق داد، زیرا ضایعات برون‌سخت‌شامه‌ای (اپیدورال) معمولاً بدخیم بوده ولی ضایعات درون‌سخت‌شامه‌ای معمولاً خوش‌خیم هستند (که در این میان، نوروفیبروم از علل شایع قلمداد می‌شود). در نتیجه، بلند بودن طول مدت علایم، به‌نفع خاستگاه درون‌سخت‌شامه‌ای است

بیماری‌های حاد و تحت‌حاد نخاع

علایم اولیل بیماری‌های ساختمانی نخاع که ظرف مدت چند روز یا چند هفته ایجاد می‌شوند، عبارت‌اند از درد کانونی در گردن یا پشت، و سپس حالات ترکیبی مختلفی از پارستزی، اختلال حسی، ضعف حرکتی، و اختلال اسفنکتری. در این میان ممکن است فقط علایم حسی خفیف و یا قطع عملکردی و ویرانگر نخاع وجود داشته باشد. ضایعات ناکامل، ستون‌های خلفی یا مسیرهای نخاعی- تالاموسی قدامی را به‌صورت انتخابی درگیر ساخته و یا آنکه فقط به یک سمت از نخاع محدود هستند. پارستزی یا کرخی معمولاً در پاها آغاز شده و به‌صورت متقارن یا نامتقارن، صعود می‌کند. این علایم، نوعی پلی‌نوروپاتی را تقلید می‌کنند، ولی وجود تراز نخاعی کاملاً مشخص، بیانگر آن است که فرآیند مربوطه، ماهیتی میلوپاتیک دارد.

در موارد شدید و ناگهانی، فقدان رفلکس‌ها که بیانگر شوک نخاعی است، ممکن است وجود داشته باشد، ولی ظرف مدت چند روز یا چند هفته، هیپررفلکسی جایگزین آن می‌شود؛ فلج پایدار بدون رفلکس، همراه با وجود تراز حسی، معمولاً بیانگر نکروز در قطعات متعددی از نخاع است.

برخورد با بیمار: میلوپاتی فشارنده و غیرفشارنده

افتراق دادن میلوپاتی فشارنده از میلوپاتی غیر فشارنده

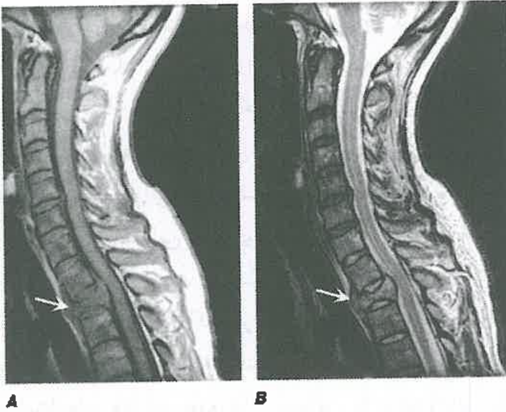
اولویت نخست، عبارت است از رد فشرده شدن قابل درمان نخاع توسط توده‌ای که ممکن است قابل درمان باشد. علل شایع این نوع فشرده شدن عبارت‌اند از تومور، هماتوم یا آبسهٔ برون‌سخت‌شامه‌ای (اپیدورال)، دیسک فتق یافته، و پاتولوژی مهره‌ای. فشرده شدن برون‌سخت‌شامه‌ای (اپیدورال) ناشی از بدخیمی یا آبسه، اغلب سبب ایجاد نشانه‌های هشدار دهنده‌ای مانند درد گردن یا پشت، اختلالات مثانه، و علایم حسی که قبل از ایجاد فلج دیده می‌شوند. دررفتگی ناقص ستون فقرات، خونریزی، و علل غیر فشارنده مانند انفارکتوس، در اغلب موارد میلوپاتی بدون علایم قبلی را ایجاد می‌کنند. تصویربرداری به‌روش MRI همراه با تزریق گادولینیوم، که بر پایهٔ یک تراز مشکوک بالینی استوار باشد، نخستین اقدام تشخیصی است (البته چنانچه در دسترس باشد)؛ در برخی موارد، بهتر است تصویربرداری از کل ستون فقرات (ناحیهٔ گردنی تا خاجی) انجام گیرد تا وجود هر گونه ضایعهٔ دیگر که به‌لحاظ بالینی مشهود نیست نیز بررسی شود. هنگامی که وجود ضایعات فشارنده رد شد، باید به‌فکر علل غیر فشارندهٔ میلوپاتی حاد باشیم که در داخل نخاع قرار دارند، یعنی عمدتاً علل عروقی، التهابی، و عفونی.

میلوپاتی‌های فشارنده

فشرده شدن نخاع در اثر نئوپلازی در بزرگسالان، اغلب نئوپلاسم‌ها خاستگاهی برون‌سخت‌شامه‌ای (اپیدورال) داشته و از متاستاز به ستون فقرات مجاور نشأت می‌گیرند. تمایل تومورهای توپُر به متاستاز به ستون فقرات، احتمالاً بیانگر درصد بالای مغز استخوان است که در اسکلت محوری وجود دارد. تقریباً هر تومور بدخیمی می‌تواند به ستون فقرات متاستاز دهد، و در این میان، تومورهای پستان، ریه، پروستات، کلیه، لنفوم، و میلوم بسیار شایع هستند. ستون فقرات سینه‌ای، شایع‌ترین ناحیهٔ درگیر است؛ البته در این میان، سرطان

پروستات و تخمدان استثنا هستند، زیرا به‌صورتی نامتناسب، مهره‌های خاجی و کمری را- احتمالاً به‌دلیل گسترش از طریق شبکهٔ باتسون که شبکه‌ای است وریدی در امتداد فضای اپیدورال فوقانی- بیشتر درگیر می‌سازند. نئوپلاسم‌های خلف‌صفاقی (به‌ویژه لنفوم یا سارکوم)، از سمت جانبی و از طریق سوراخ‌های بین‌مهره‌ای وارد مجرای نخاعی شده و سبب ایجاد درد رادیکولار همراه با نشانه‌های ضعف می‌شوند که با تراز ریشه‌های عصبی درگیر، مطابقت دارند.

درد معمولاً علامت ابتدایی متاستاز به ستون فقرات بوده، و می‌تواند مبهم یا تیز و با محل مشخص و دارای کیفیتی تیرکشنده باشد که معمولاً با حرکت، سرفه، یا عطسه تشدید شده و وجه مشخصهٔ آن، بیدار کردن بیدار از خواب شبانه است. درد پایدار ناحیهٔ پشت که به‌تازگی آغاز شده باشد، به‌ویژه چنانچه در ستون فقرات سینه‌ای باشد (که البته درگیری آن در اسپوندیلوز شایع نیست)، باید پزشک را فوراً به‌فکر متاستاز به مهره‌ها بیاندازد. به‌ندرت، درد، خفیف بوده یا وجود ندارد. **رادیوگرافی** ساده از ستون فقرات و اسکن استخوان با رادیونوکلید، نقش محدودی را در تشخیص ایفا می‌کنند، زیرا ۲۰-۱۵ درصد از ضایعات متاستاتیک به مهره‌ها را شناسایی نکرده و نمی‌توانند آن دسته از توده‌های واقع در کنار مهره‌ها را شناسایی کنند که از طریق سوراخ‌های بین‌مهره‌ای، به فضای اپیدورال می‌رسند. MRI، تفکیک کالبدشناختی ایده‌آلی را از وسعت تومورهای ستون فقرات فراهم می‌آورد (شکل ۲-۴۵۶)، و می‌تواند ضایعات بدخیم را از سایر ضایعات- آبسه‌های اپیدورال، توبرکولوم، لیپوم، یا خونریزی اپیدورال و غیره- که به‌صورتی مشابه تظاهر می‌کنند، افتراق دهد. متاستاز به مهره‌ها، معمولاً از شدت سیگنال پایین‌تری در مقایسه با سیگنال طبیعی مغز استخوان در MRI به‌روش T1 برخوردار هستند؛ پس از تزریق گادولینیوم، جذب مادهٔ حاجب ممکن است به‌دلیل افزایش شدت سیگنال تومور و رساندن آن به شدت سیگنال مغز استخوان طبیعی، پزشک را به‌اشتباه اندازد و سبب شود که وی، نمای تومور را نمایی «طبیعی» قلمداد کند. عفونت‌های ستون فقرات (استئومیلیت و اختلالات مشابه) از آن جهت متمایز هستند که برخلاف تومور، معمولاً از فضای دیسک عبور کرده و بدنهٔ مهرهٔ مجاور را نیز درگیر می‌سازند.



شکل ۲-۴۵۶ فشرده شدن اپیدورال نخاع در اثر کارسینوم پستان. تصاویر MRI سهمی (سازیتال) به‌روش T1 (*A*) و T2 (*B*) از محل پیوستگاه گردنی- سینه‌ای، که جسم ارتشاح‌یافته و فرو ریختهٔ مهرهٔ دوم سینه‌ای را به‌همراه جابجا شدن آن به‌سمت خلف و فشرده شدن نخاع سینه‌ای فوقانی را نشان می‌دهد. پایین بودن شدت سیگنال مغز استخوان در *A* نشان‌دهندهٔ جایگزین شدن آن به‌وسیلهٔ تومور است.

در صورت شک به فشرده شدن نخاع، باید بلافاصله تصویربرداری انجام گیرد. اگر علایم رادیکولار وجود داشته باشند ولی هیچ‌گونه شواهدی از میلوپاتی وجود نداشته باشد، به‌تعویق انداختن تصویربرداری به‌مدت ۴۸-۲۴ ساعت، خطری در بر نخواهد داشت. تا ۴۰ درصد از بیمارانی که با فشرده شدن نخاع در یک تراز مراجعه می‌کنند، دچار متاستازهای اپیدورال بدون علامت در محل‌های دیگر هستند؛ بنابراین، هرگاه شک به بدخیمی اپیدورال وجود داشته باشد، در اغلب موارد تصویربرداری از کل طول ستون فقرات انجام می‌گیرد.

درمان فشرده شدن نخاع در اثر نئوپلازی

درمان فشرده شدن نخاع شامل تجویز گلوکوکورتیکوئید جهت کاهش ادم نخاع، پرتودرمانی موضعی (در اولین فرصت ممکن) به ضایعهٔ علامت‌دار، و درمان اختصاصی برحسب نوع تومور زمینه‌ای است. در صورت وجود شک بالینی به فشرده شدن نخاع، گلوکوکورتیکوئیدها (دگزامتازون، تا روزانه ۴۰ میلی‌گرم) را می‌توان قبل از بررسی تصویربرداری انجام داد و دارو را با دوز پایین‌تر

و تا هنگامی ادامه داد که درمان قطعی با پرتودرمانی (معمولاً ۳۰۰۰cGy در ۱۵ قسمت روزانه) و/ یا برداشتن فشار به‌روش جراحی انجام پذیرد. در یک کارآزمایی شاهددار تصادفی، درمان اولیه با جراحی و سپس رادیوترابی، اثربخشی بیشتری در مقایسه با پرتودرمانی به‌تنهایی برای بیمارانی داشته است که فقط یک ناحیهٔ واحد از نخاع آنان در اثر تومور برون‌سخت‌شامه‌ای (اکسترادورال) فشرده شده بود؛ مع‌هذا، بیماران دچار فشرده شدن مکرر نخاع، متاستازهای مغزی، تومورهای حساس به پرتودرمانی، یا علایم حرکتی شدید با طول مدت بیش از ۴۸ ساعت، از این مطالعه کنار گذارده شده بودند. رادیوترابی به‌تنهایی می‌تواند حتی برای برخی متاستازهای نوعاً مقاوم به پرتودرمانی نیز اثربخش باشد. در بیمارانی که به‌هنگام مراجعه، هنوز سرپا هستند، می‌توان پاسخ مناسبی را نسبت به درمان انتظار داشت. درمان معمولاً از ایجاد ضعف جدید پیشگیری کرده، و حتی در یک‌سوم از بیماران نیز بهبود مختصر عملکرد حرکتی دیده می‌شود. اختلالات حرکتی (پاراپلژی یا کوادری‌پلژی) چنانچه بیش از ۱۲ ساعت پابرجا باقی بمانند، معمولاً بهبود نمی‌یابند، و چنانچه بیش از ۴۸ ساعت پابرجا باقی بمانند، سبب خواهند شد که پیش‌آگهی بهبود حرکتی چشمگیر، بسیار نامطلوب باشد. اگرچه اکثر بیماران، عود را در ماه‌های نخست پس از پرتودرمانی تجربه نمی‌کنند، ولی چنانچه بیمار بیش از ۲ سال زنده بماند، احتمال عود به‌صورت فزاینده افزایش می‌یابد که البته می‌توان آن را با جلسات پرتودرمانی اضافی، درمان کرد. شیوه‌های جدید مانند جراحی با امواج رادیویی استریوتاکتیک، می‌توانند دوزهای بالایی از پرتوتابی متمرکز را فراهم آورند که البته میزان پاسخ در آنها مشابه با پرتودرمانی سنتی است. در بیماران مبتلا به سرطان اولیهٔ شناخته شده، بیوپسی از تودهٔ اپیدورال ضرورتی ندارد، ولی اگر سابقه‌ای از سرطان زمینه‌ای وجود نداشته باشد، انجام آن توصیه می‌شود. به‌علاوه، از اندیکاسیون‌های دیگر انجام جراحی، خواه برداشتن فشار از طریق لامینکتومی و خواه برداشتن جسم مهره، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: هنگامی که به‌رغم پرتودرمانی، نشانه‌های فشرده شدن نخاع بدتر می‌شوندمی‌توان به موارد زیر اشاره کرد: هنگامی که به‌رغم پرتودرمانی، نشانه‌های فشرده شدن نخاع بدتر می‌شوند؛ هنگامی که حداکثر دوز پرتودرمانی قابل تحمل قبلاً به محل مربوطه تابانده شده است؛ یا هنگامی که شکستگی فشاری مهره یا ناپایداری ستون فقرات، سبب فشرده شدن نخاع شده باشد.

برخلاف تومورهای فضای اپیدورال، اکثر ضایعات توده‌ای درون‌سخت‌شامه‌ای (اینترادورال) رشدی آهسته داشته و خوش‌خیم هستند. اکثر این موارد را مننژیوم و نوروفیبروم تشکیل داده، و گاهی نیز کوردوم، لیپوم، درموئید، یا سارکوم سبب ایجاد آنها می‌شوند. مننژیوم **(شکل ۳-۴۵۶)** اغلب در بخش خلفی نخاع سینه‌ای یا در نزدیکی سوراخ بزرگ قرار دارد، هرچند که می‌تواند از مننژهای هر نقطه‌ای در امتداد مجرای نخاعی نشأت گیرد. نوروفیبروم، تومور خوش‌خیم غلاف عصبی است که معمولاً از ریشهٔ خلفی نشأت می‌گیرد؛ اگر نوروفیبروم، متعدد باشد، محتمل‌ترین علت آن نوروفیبروماتوز است. علایم معمولاً با علایم حسی رادیکولار آغاز شده و متعاقباً نوعی سندرم نخاعی پیشروندهٔ نامتقارن ایجاد می‌گردد. درمان آن نیز برداشتن ضایعه به‌روش جراحی است.

تومورهای درون‌نخاعی اولیهٔ نخاع، ناشایع هستند، و به‌صورت سندرم‌های نخاعی مرکزی یا نیمه‌نخاعی و اغلب در ناحیهٔ گردنی تظاهر می‌کنند. در این میان ممکن است درد سوزشی مبهم در اندام‌ها وجود داشته باشد، ضمن آنکه حس ناحیهٔ خاجی سالم باقی می‌ماند. در بزرگسالان، این ضایعات شامل اپاندیموم، همانژیوبلاستوم، یا آستروسیتوم درجهٔ پایین هستند **(شکل ۴-۴۵۶)**. برداشت کامل اپاندیموم درون‌نخاعی اغلب از طریق شیوه‌های جراحی میکروسکوپی امکان‌پذیر است. حجم‌زدایی آستروسیتوم درون‌نخاعی نیز می‌تواند مفید واقع شود، زیرا این تومورها اغلب ضایعاتی با رشد آهسته هستند؛ ارزش شیمی‌درمانی و پرتودرمانی کمکی، نامشخص است. تومورهای درون‌نخاعی ثانویه (متاستاتیک) نیز ایجاد می‌شوند (به‌ویژه در بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک پیشرفته) **(فصل ۱۱۸)**، هرچند به‌اندازهٔ متاستازهای مغزی شایع نیستند.

آبسهٔ اپیدورال نخاعی

آبسهٔ اپیدورال نخاعی با درد



شکل ۳-۴۵۶ **تصویر MRI از مننژیوم سینه‌ای.** تصویر MRI تاجی به‌روش T1 و پس از تزریق مادهٔ حاجب از محل نخاع سینه‌ای، جذب یکنواخت و فراوان مادهٔ حاجب توسط یک تودهٔ برون‌نخاعی با حاشیهٔ کاملاً مشخص (*پیکان‌ها*) را نشان می‌دهد که سبب جابجایی نخاع به‌سمت چپ شده است.

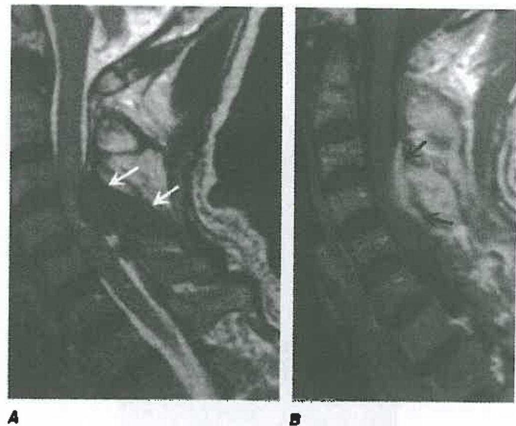


شکل ۴-۴۵۶ **تصویر MRI از آستروسیتوم درون‌نخاعی.** تصویر MRI سهمی (ساژیتال) به‌روش T1 و پس از تزریق مادهٔ حاجب از محل ستون فقرات گردنی، افزایش وسعت ستون فقرات گردنی فوقانی در اثر یک ضایعهٔ توده‌ای نشأت گرفته از درون نخاع در پیوستگاه گردنی- بصل‌النخاعی را نشان می‌دهد. جذب نامنظم مادهٔ حاجب به‌صورت محیطی، در داخل توده دیده می‌شود (*پیکان‌ها*).

گردن یا پشت در خط وسط، تب، و ضعف پیشروندهٔ اندام تظاهر می‌کند. تشخیص بهنگام این فرآیند متمایز، می‌تواند از ایجاد عواقب دایمی پیشگیری کند. درد مبهم تقریباً همواره وجود دارد (خواه بر روی ستون فقرات و خواه با الگوی رادیکولار). طول مدت درد قبل از مراجعه، معمولاً ۲ هفته یا کمتر است، ولی گهگاه نیز ممکن است چندین ماه یا بیشتر باشد. تب معمولاً وجود داشته، ولی یافتهٔ ثابتی نیست، که با افزایش شمارش گلبول‌های سفید، سرعت رسوب گلبولی، و پروتئین واکنشگر C همراه است. با گسترش آبسه، آسیب بیشتر نخاع در اثر احتقان وریدی و ترومبوز رخ می‌دهد. با ظهور ضعف و سایر نشانه‌های میلوپاتی، پیشرفت ضایعه ممکن است سریع و برگشت‌ناپذیر باشد. یک شکل گرانولوماتوی استریل و مزمن‌تر از آبسه نیز وجود دارد که معمولاً پس از درمان نوعی عفونت اپیدورال حاد ایجاد می‌شود.

عوامل خطرساز عبارت‌اند از اختلال وضعیت ایمنی (HIV، دیابت قندی، نارسایی کلیوی، الکلیسم، بدخیمی)، استفاده از مواد مخدر تزریقی وریدی، و عفونت‌های پوست یا بافت‌های دیگر. دوسوم عفونت‌های اپیدورال، در اثر گسترش خون‌زاد باکتری‌ها از پوست (کورک)، بافت نرم (آبسه‌های حلقی یا دندانی؛ سینوزیت)، یا احشای عمقی (اندوکاردیت باکتریایی) ایجاد می‌شوند. یک‌سوم بقیه در اثر گسترش مستقیم یک عفونت موضعی به فضای ساب‌دورال رخ می‌دهند؛ نمونه‌هایی از بیماری‌های موضعی مستعدکننده عبارت‌اند از: استئومیلیت مهره‌ها، زخم‌های بستر، پونکسیون کمری، بی‌حسی اپیدورال، یا عمل جراحی بر روی ستون فقرات. اکثر موارد، در اثر *استافیلوکوک اورئوس* ایجاد می‌شونداستئومیلیت مهره‌ها، زخم‌های بستر، پونکسیون کمری، بی‌حسی اپیدورال، یا عمل جراحی بر روی ستون فقرات. اکثر موارد، در اثر *استافیلوکوک اورئوس* ایجاد می‌شوند؛ باسیل‌های گرم منفی، *استرپتوکوک*، باکتری‌های بی‌هوازی، و قارچ‌ها نیز می‌توانند سبب ایجاد آبسه‌های اپیدورال شوند. سل ناشی از منبع مهره‌ای مجاور (بیماری پات) همچنان از علل مهم در کشورهای درحال توسعه به‌شمار می‌رود.

MRI (شکل ۵-۴۵۶) می‌تواند محل آبسه را تعیین کرده



شکل ۵-۴۵۶ تصویر MRI از آبسهٔ اپیدورال نخاعی ناشی از سل. *A.* توالی MRI سهمی (سازیتال) به‌روش T2 و با اکوی با چرخش آزاد. یک تودهٔ دارای شدت سیگنال پایین، جایگزین عناصر خلفی C3 شده و به‌روش اپیدورال، گسترش یافته و نخاع را تحت فشار قرار می‌دهد (*پیکان‌ها*). *B.* تصویر MRI سهمی (سازیتال) به‌روش T1 و پس از تزریق مادهٔ حاجب، جذب منتشر ناشی از فرآیند اپیدورال مربوطه (*پیکان‌ها*) را به‌همراه گسترش به‌داخل فضای اپیدورال نشان می‌دهد.

و سایر علل میلوپاتی را رد کند. کشت خون در بیش از نیمی از موارد، مثبت بوده، ولی در اغلب موارد، آسپیراسیون مستقیم آبسه در حین جراحی برای تشخیص میکروبیولوژیک ضروری است. پونکسیون کمری تنها در صورتی لازم است که وجود انسفالوپاتی یا سایر نشانه‌های بالینی، احتمال وجود مننژیت هم‌زمان را مطرح سازد، که البته در کمتر از ۲۵ درصد موارد یافت می‌شود. تراز پونکسیون کمری باید از قبل برنامه‌ریزی شود، تا خطر مننژیت ناشی از عبور سوزن از میان بافت مبتلا به عفونت، به‌حداقل ممکن برسد. بی‌خطرترین روش، معمولاً انجام پونکسیون در ترازهای فوقانی گردنی است. اختلالات مایع مغزی- نخاعی در آبسهٔ اپیدورال و ساب‌دورال عبارت‌اند از پلئوسیتوز همراه با غلبهٔ سلول‌های پلی‌مورفونوکلئر، افزایش سطح پروتئین، و کاهش سطح گلوکز، ولی ارگانیسم مسبب را تا هنگامی که مننژیت به‌طور هم‌زمان وجود نداشته باشد، نمی‌توان کشت داد.

درمان آبسهٔ اپیدورال نخاعی

درمان، عبارت است از لامینکتومی به‌منظور برداشتن فشار همراه با دبریدمان، و درمان آنتی‌بیوتیکی بلندمدت. تخلیهٔ آبسه به‌روش جراحی، از ایجاد فلج پیشگیری کرده و ممکن است سبب کاهش شدت یا حتی بهبود فلج موجود شود، ولی بعید است که بتواند اختلالاتی را بهبود بخشد که بیش از چند روز از آغاز آنها سپری شده است. تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف باید به صورت تجربی و پیش از عمل جراحی آغاز شود، و سپس بسته به نتایج کشت، اصلاح گردد؛ مصرف دارو معمولاً تا مدت حداقل ۶ هفته ادامه می‌یابد. اگر منعی برای انجام عمل جراحی وجود داشته و یا آنکه پاراپلژی یا کوادری‌پلژی تثبیت‌شده‌ای موجود باشد که احتمال بهبود پس از عمل برای آن مطرح نباشد، می‌توان از تجویز بلندمدت آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک و خوراکی استفاده کرد؛ در چنین مواردی، انتخاب آنتی‌بیوتیک را نتایج کشت‌های خون تعیین می‌کند. درمان جراحی، درمان انتخابی قلمداد می‌شود، مگر آنکه اندازهٔ آبسه محدود بوده و نشانه‌های نورولوژیک اندکی ایجاد کند یا هیچ نشانهٔ نورولوژیکی ایجاد نکند.

با تشخیص و درمان بهنگام آبسهٔ اپیدورال نخاعی، تا دوسوم بیماران، بهبود چشمگیری را تجربه خواهند کرد.

هماتوم اپیدورال نخاعی خونریزی به‌داخل فضای اپیدورال (یا ساب‌دورال)، سبب ایجاد درد حاد کانونی یا رادیکولار و متعاقباً نشانه‌های گوناگونی از اختلال در نخاع یا مخروط نخاعی می‌شود. از شرایط مستعد کننده می‌توان به درمان‌های ضد انعقادی، تروما، تومور، یا دیسکرازی‌های خونی اشاره کرد. این هماتوم، از عوارض نادر پونکسیون کمری یا بی‌حسی اپیدورال نیز به‌شمار می‌رود. MRI و سی‌تی‌اسکن، شک بالینی را تأیید کرده و می‌توانند وسعت خونریزی را مشخص سازند. درمان شامل بازگرداندن هر نوع اختلال انعقادی زمینه‌ای به‌حالت اولیه و برداشتن فشار به‌روش جراحی است. جراحی ممکن است با بهبود چشمگیری همراه باشد،

به‌ویژه در بیمارانی که قبل از عمل جراحی، عملکرد حرکتی‌شان تا حدی حفظ شده باشد. به‌دلیل خطر خونریزی، در صورت امکان باید از انجام پونکسیون کمری در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی یا سایر اختلالات انعقادی خودداری کرد.

هماتومیلی خونریزی به‌داخل جسم نخاع، از نتایج نادر تروما، ناهنجاری عروقی درون‌پارانشیمی (ادامهٔ مطلب را ببینید)، واسکولیت ناشی از پلی‌آرتریت ندوزا یا لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)، اختلال در خونریزی، یا نئوپلاسم نخاع به‌شمار می‌رود. هماتومیلی به‌صورت میلوپاتی عرضی حاد و دردناک تظاهر می‌کند. در ضایعات بزرگ، گسترش به‌داخل فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای سبب ایجاد خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای می‌شود **(فصل ۳۳۰)**. تشخیص با استفاده از MRI یا سی‌تی‌اسکن صورت می‌گیرد. درمان، به‌صورت حمایتی بوده و مداخلهٔ جراحی معمولاً مفید واقع نمی‌شود. یک استثنا در این میان، هماتومیلی ناشی از ناهنجاری عروقی زمینه‌ای است که در این صورت، ممکن است آنژیوگرافی از نخاع و بستن رگ به‌صورت درون‌عروقی و یا انجام عمل جراحی جهت تخلیهٔ لخته و خارج ساختن ضایعهٔ عروقی زمینه‌ای اندیکاسیون داشته باشد.

میلوپاتی‌های غیر فشارنده

شایع‌ترین علل میلوپاتی عرضی حاد غیر فشارنده عبارت‌اند از: انفارکتوس میوکارد؛ اختلالات التهابی سیستمیک و از جمله SLE و سارکوئیدوز؛ بیماری‌های میلین‌زدا، و از جمله اسکلروز متعدد (MS)؛ نورومیلیت اُپتیکا (NMO)؛ میلیت عرضی پس از عفونت یا نهان‌زادمیلیت عرضی پس از عفونت یا نهان‌زاد، که اعتقاد بر این است که نوعی بیماری ایمونولوژیک مرتبط با انسفالومیلیت حاد منتشر می‌باشد **(فصل ۴۵۸)**؛ و علل عفونی (عمدتاً ویروسی). پس از آنکه فشرده شدن نخاع رد شد، عمل تخلیه معمولاً مستلزم انجام پونکسیون کمری و جستجو برای وجود بیماری سیستمیک زمینه‌ای است **(جدول ۳-۴۵۶)**.

جدول ۳-۴۵۶ ارزیابی میلوپاتی عرضی حاد

۱. MRI از نخاع بدون تزریق مادهٔ حاجب و با تزریق مادهٔ حاجب (رد علل فشارنده).

۲. بررسی‌های CSF: شمارش سلول، پروتئین، گلوکز، شاخص IgG/ سرعت سنتز، نوارهای اُلیگوکلونال، VDRL؛ رنگ‌آمیزی گرم، رنگ‌آمیزی از نظر باسیل‌های اسید- فست، و رنگ‌آمیزی جوهر هندی؛ انجام PCR از نظر VZV، HSV-1، HSV-2، EBV، CMV، HHV-6، انتروویروس‌ها، HIV؛ آنتی‌بادی از نظر HTLV-1، *بورلیا بورگدورفری*، *مایکوپلاسما پنومونیه*، و *کلامیدیا پنومونیه*؛ و کشت‌های ویروسی، باکتریایی، مایکوباکتریایی، و قارچی.

۳. بررسی‌های خونی از نظر عفونت: HIV؛ RPR؛ آنتی‌بادی IgG و IgM علیه انتروویروس؛ IgG علیه اوریون، سرخک، سرخجه، آربوویروس گروه B، *بروسلا ملیتنزیس*، *کلامیدیا پسیتاسی*، *بارتونلا هنسلی*، و شیستوزوما؛ کشت از نظر *بروسلا ملیتنزیس*. کشت‌های بینی، حلق، و مقعد را نیز برای انتروویروس‌ها درنظر داشته باشید؛ بررسی مدفوع از نظر انگل *شیستوزوما* و تخم‌های آن.

۴. اختلالات با واسطهٔ ایمنی: ESR؛ ANA؛ ENA؛ dsDNA؛ فاکتور روماتوئید؛ آنتی- SSA؛ آنتی- SSB؛ سطوح کمپلمان؛ آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید و ضد کاردیولیپین؛ p-ANCA؛ آنتی‌بادی‌های ضد میکروزوم و ضد تیروگلوبولین؛ در صورت شک به سندرم شوگرن، انجام تست شیرمر، سینتی‌گرافی از غدد بزاقی، و بیوپسی از غدد بزاقی و اشکی.

۵. سارکوئیدوز: آنزیم مبدل آنژیوتانسین در سرم؛ کلسیم سرمی؛ کلسیم در ادرار ۲۴ ساعته؛ عکس قفسهٔ سینه؛ سی‌تی‌اسکن از قفسهٔ سینه؛ اسکن گالیم از کل بدن؛ بیوپسی از غدد لنفاوی.

۶. بیماری میلین‌زدا: MRI از مغز، پتانسیل‌های برانگیخته، نوارهای اُلیگوکلونال CSF، آنتی‌بادی نورومیلیت اُپتیکا (آنتی‌بادی ضد آکواپورین- ۴ [NMO]).

۷. علل عروقی: MRI، سی‌تی میلوگرام؛ آنژیوگرام نخاع.

علایم اختصاری: ANA، آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای؛ CMV، سیتومگالوویروس؛ CSF، مایع مغزی- نخاعی؛ EBV، ویروس اپشتین- بار؛ ENA، پپتید فعال‌کنندهٔ نوتروفیل اپی‌تلیومی؛ ESR، سرعت رسوب گلبول قرمز؛ HHV، ویروس هرپس انسانی؛ HSV، ویروس هرپس سیمپلکس؛ HTLV، ویروس لنفوم/ لوکمی سلول T انسانی؛ p-ANCA، آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل دور هسته‌ای؛ PCR، واکنش زنجیرهٔ پلیمراز؛ RPR، (تست) رئاژین پلاسمای سریع؛ VDRL، آزمایشگاه پژوهشی بیماری‌های آمیزشی؛ VZV، ویروس واریسلا- زوستر.

انفارکتوس نخاع خونرسانی نخاع توسط سه شریان تأمین می‌شود که مسیری عمودی را بر روی سطح آن طی می‌کنند: یک شریان نخاعی قدامی منفرد و یک جفت شریان نخاعی خلفی. شریان نخاعی قدامی از شاخه‌هایی جفت از شریان‌های مهره‌ای در پیوستگاه جمجمه‌ای- گردنی نشأت گرفته و توسط عروق رادیکولار دیگری نیز تغذیه می‌شود که در تراز C6، در تراز سینه‌ای فوقانی، و در اکثر موارد در تراز T11-L2 (شریان آدامکیه‌ویکز) جدا می‌شوند. در هر قطعه از نخاع، عروق سوراخ‌کنندهٔ جفت از شریان نخاعی قدامی جدا می‌شوند تا دو سوم قدامی نخاع را خونرسانی کنند؛ شریان‌های نخاعی خلفی، که اغلب در پایین‌تر از تراز سینه‌ای میانی، کمتر متمایز هستند، خونرسانی ستون‌های خلفی را تأمین می‌کنند.

ایسکمی نخاع می‌تواند در هر ترازی رخ دهد؛ معهذا، وجود گردش خون حاصل از شریان نخاعی قدامی در بالا و شریان آدامکیه‌ویکز در پایین، ناحیه‌ای از جریان خون حاشیه‌ای را در قطعات سینه‌ای فوقانی پدید می‌آورد. در صورت بروز هیپوتانسیون یا کلامپ کردن متقاطع آئورت، انفارکتوس نخاع معمولاً در تراز T3-T4 و نیز در مناطق مرزی بین قلمروهای شریان نخاعی قدامی و خلفی رخ می‌دهد. انفارکتوس در مناطق مرزی فوق‌الذکر، ممکن است سبب ایجاد نوعی سندرم به‌سرعت پیشرونده ظرف مدت چند ساعت شود که با ضعف و اسپاستیسیته و تغییرات حسی اندکی همراه است.

انفارکتوس حاد در قلمرو *شریان نخاعی قدامی*، سبب ایجاد پاراپلژی یا کوادری‌پلژی، اختلال حسی تفکیک شده (که حس درد و حرارت را مختل می‌کند ولی حس ارتعاش و تشخیص موقعیت را سالم باقی می‌گذارد)، و از بین رفتن کنترل اسفنکتر («سندرم نخاعی قدامی») می‌شود. شروع این سندرم ممکن است ناگهانی باشد، ولی معمولاً حالتی پیشرونده ظرف مدت چند دقیقه یا چند ساعت دارد که کاملاً برخلاف سکتهٔ مغزی در نیمکره‌های مغزی است. درد پشت انتشار یابنده یا تیز در خط وسط که در منطقهٔ ایسکمی حس می‌شود، شایع است. فقدان رفلکس ناشی از شوک نخاعی، اغلب در ابتدای امر وجود دارد؛ با گذشت زمان، هیپررفلکسی و اسپاستیسیته ظاهر می‌شوند. انفارکتوس در قلمرو *شریان‌های نخاعی خلفی*، شیوع کمتری داشته و سبب از بین رفتن عملکرد ستون خلفی به‌صورت یک‌طرفه یا دوطرفه می‌شود.

علل انفارکتوس نخاع عبارت‌اند از آترواسکلروز آئورت، آنوریسم آئورت شکافنده، شکافت یا انسداد شریان مهره‌ای در گردن، عمل جراحی آئورت، یا هیپوتانسیون مفرط به هر دلیل. «میلوپاتی موج‌سواران» در ناحیهٔ گردن، احتمالاً خاستگاهی عروقی دارد. از سایر علل می‌توان به آمبولی‌های نشأت گرفته از قلب، واسکولیت **(فصل ۳۸۵)**، بیماری عروقی کلاژن (به‌ویژه SLE) **[فصل ۳۷۸]**، سندرم شوگرن **[فصل ۳۸۳]**، و سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید **[فصل ۳۷۹]**) اشاره کرد. گهگاه نیز مواردی از انفارکتوس در اثر *آمبولی مواد نوکلئوس پالپوزوس* به‌داخل عروق نخاعی ایجاد می‌شود که معمولاً در اثر ترومای موضعی به ستون فقرات است. در **تعداد قابل‌ملاحظه‌ای از** موارد، هیچ‌گونه علتی یافت نمی‌شود، و پزشک به ترومبوآمبولی در شریان‌های تغذیه‌کننده شک می‌کند. MRI ممکن است نتواند انفارکتوس‌های نخاع را به‌ویژه در روز نخست نشان دهد، ولی در اغلب موارد، یافته‌های غیرطبیعی در تراز مبتلا در تصویربرداری دیده خواهد شد.

در انفارکتوس نخاع ناشی از ترومبوآمبولی احتمالی، تجویز داروهای ضد انعقادی به‌صورت حاد اندیکاسیون ندارد، البته احتمالاً به‌استثنای موارد ناشایع حملهٔ ایسکمیک گذرا یا انفارکتوس ناکامل همراه با سیر پیشرونده یا منقطع. سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید با تجویز داروهای ضد انعقادی درمان می‌شود **(فصل ۳۷۹)**. طبق گزارش‌های موجود، تخلیهٔ مایع نخاعی از ناحیهٔ کمری، در برخی موارد از انفارکتوس نخاع با موفقیت همراه بوده و به‌صورت پیشگیرانه در حین عمل جراحی بر روی آئورت مورد استفاده قرار گرفته است، ولی هنوز مطالعهٔ نظام‌مندی بر روی آن انجام نشده است.

میلوپاتی‌های التهابی و ایمنی (میلیت) این دستهٔ گسترده، شامل بیماری‌های میلین‌زدای MS، NMO، و میلیت پس از عفونت، و نیز سارکوئیدوز و بیماری خود- ایمنی سیستمیک است. در قریب به یک چهارم از موارد میلیت، هیچ‌گونه علت زمینه‌ای را نمی‌توان شناسایی کرد. در برخی موارد، علایم دیگری از نوعی بیماری با واسطهٔ ایمنی پس از گذشت مدتی بروز خواهند کرد. *دوره‌های راجعهٔ میلیت*، معمولاً ناشی از یکی از بیماری‌های با واسطهٔ ایمنی و یا ناشی از عفونت با ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) نوع ۲ هستند (ادامهٔ مطلب را ببینید).

اسکلروز متعدد MS می‌تواند به‌صورت میلیت حاد تظاهر کند، به‌ویژه در افراد آسیایی و آفریقایی. در سفیدپوستان، حملات MS به‌ندرت سبب ایجاد میلوپاتی عرضی (یعنی حملاتی از اختلالات حسی دوطرفه، ضعف یک‌طرفه یا دوطرفه، و علایم مثانه‌ای یا روده‌ای) می‌شوند، ولی از شایع‌ترین علل سندرم نخاعی ناکامل به‌شمار می‌روند. یافته‌های MRI در میلیت ناشی از MS معمولاً شامل تورم خفیف نخاع و وجود مناطق «بُنجُل» منتشر یا چند- کانونی از سیگنال غیرطبیعی در توالی‌های تهیه شده به روش T2 هستند. در بسیاری از موارد حاد، جذب مادهٔ حاجب دیده می‌شود که بیانگر مختل شدن سد خونی- مغزی در اثر التهاب است. MRI مغز، بیشترین کمک را به پزشک می‌کند تا وی بتواند تعیین کند هر مورد از میلیت، با چه احتمالی بیانگر حملهٔ اولیهٔ MS است. اسکن طبیعی، بیانگر آن است که خطر پیشرفت به‌سمت MS، اندک بوده و تقریباً ۱۵-۱۰ درصد در طول ۵ سال است؛ در نقطهٔ مقابل، مشاهدهٔ ضایعات روشن T2 متعدد در اطراف بطن‌ها بیانگر خطری به‌مراتب بالاتر است که به بیش از ۵۰ درصد ظرف مدت ۵ سال و بیش از ۹۰ درصد ظرف مدت ۱۴ سال می‌رسد. CSF ممکن است طبیعی باشد، ولی در اغلب موارد، پلئوسیتوز خفیف سلول‌های تک‌هسته‌ای همراه با طبیعی بودن یا افزایش خفیف سطح پروتئین CSF دیده می‌شود؛ نوارهای اُلیگوکلونال گاهی وجود داشته و گاهی وجود ندارند، ولی چانچه یافت شوند، احتمال مطرح شدن تشخیص MS افزایش می‌یابد.

هیچ‌گونه کارآزمایی کافی بر روی میلیت عرضی ناشی از MS انجام نگرفته است. متیل‌پردنیزولون وریدی (۵۰۰ میلی‌گرم در روز به‌مدت ۳ روز) و سپس پردنیزون خوراکی (1mg/kg در روز به‌مدت چند هفته و سپس قطع تدریجی) به‌عنوان درمان ابتدایی مورد استفاده قرار گرفته است. در موارد شدید و در صورت بی‌تأثیر بودن گلوکوکورتیکوئیدها، ممکن است تجویز یک نوبت تعویض پلاسما اندیکاسیون داشته باشد. **MS در فصل ٤٥٨ شرح داده خواهد شد.**

نورومیلیت اُپتیکا NMO نوعی اختلال میلین‌زدا با واسطهٔ ایمنی است که شامل میلوپاتی شدید است که معمولاً در جهت طولی، گسترده می‌باشد، بدین مفهوم که ضایعهٔ حاصله، حداقل سه قطعهٔ مهره‌ای را درگیر می‌سازد. NMO با نوریت اُپتیک همراه است که اغلب دوطرفه بوده و ممکن است چند هفته یا چند ماه قبل یا بعد از میلیت ایجاد شود؛ ضمن آنکه درگیری ساقهٔ مغزی و در برخی موارد، درگیری هیپوتالاموس نیز دیده می‌شود. میلیت راجعهٔ بدون درگیری عصب بینایی نیز ممکن است در NMO رخ دهد؛ افراد مبتلا معمولاً مؤنث و از نژاد آسیایی هستند. در بررسی CSF، پلئوسیتوز تک‌هسته‌ای متغیر تا حد صدها سلول در هر میکرولیتر دیده می‌شود؛ برخلاف MS، نوارهای اُلیگوکلونال معمولاً وجود ندارند. آنتی‌بادی‌های سرمی تشخیصی برعلیه نوعی پروتئین کانال آب به‌نام آکواپورین- ۴، در ۶۰ تا ۷۰ درصد از بیماران مبتلا به NMO وجود دارند. NMO به‌همراه SLE و آنتی‌بادی های ضد فسفولیپید (ادامهٔ مطلب را ببینید) و نیز به‌همراه سایر بیماری‌های خود- ایمنی سیستمیک نیز دیده شده است؛ موارد نادری از آن نیز خاستگاهی پارانئوپلاستیک دارند. درمان، با استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها بوده و در موارد مقاوم، تعویض پلاسما (همانند MS که پیش از این شرح داده شد) انجام می‌شود. نتایج مطالعات مقدماتی حکایت از آن دارند که درمان با آزاتیوپرین، میکوفنیلات، یا آنتی‌بادی ضد CD20 (ضد سلول B) می‌تواند فرد بیمار را در برابر عودهای بعدی محافظت نماید؛ معمولاً توصیه می‌شود درمان به مدت حداقل ۵ سال انجام گیرد. **NMO در فصل ٤٥٨ شرح داده خواهد شد.**

اختلالات سیستمیک با واسطهٔ ایمنی میلیت در تعداد اندکی از بیماران مبتلا به SLE رخ می‌دهد که در بسیاری از آنها، با آنتی‌بادی ضد فسفولیپید و/ یا ضد آکواپورین- ۴ همراه است. در تصاویر MRI بیماران دارای آنتی‌بادی ضد آکواپورین- ۴، احتمالاً میلیت با گسترش طولی مشاهده خواهد شد؛ پژوهشگران، این بیماران را دچار نوعی اختلال طیف NMO درنظر گرفته، و ابتلا به دوره‌هایی از میلیت و/ یا نوریت اُپتیک در آینده در آنها بالا است. CSF در میلیت ناشی از SLE طبیعی بوده و یا وجود پلئوسیتوز لنفوسیتی خفیف را نشان می‌دهد؛ نوارهای اُلیگوکلونال، یافته‌ای متغیر است. اگرچه هیچ‌گونه کارآزمایی نظام‌مندی بر روی درمان میلیت ناشی از SLE صورت نگرفته است، ولی با استناد بر داده‌هایی محدود، تجویز گلوکوکورتیکوئید با دوزهای بالا و سپس سیکلوفسفامید توصیه می‌شود. حملات شدید و حاد میلیت عرضی که در ابتدای امر به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ نمی‌دهند، اغلب با یک نوبت تعویض

پلاسما درمان می‌شوند. سندرم شوگرن (فصل ۳۸۳) نیز می‌تواند با اختلال طیف NMO و نیز با مواردی از میلوپاتی پیشروندهٔ مزمن یا عرضی حاد همراه باشد. سایر میلیت‌های با واسطهٔ ایمنی عبارت‌اند از سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (فصل ۳۷۹)، بیماری مختلط بافت همبند (فصل ۳۸۲)، سندرم بهجت (فصل ۳۸۷)، و واسکولیت ناشی از پلی‌آرتریت ندوزا، آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل دور هسته‌ای (p-ANCA)، یا واسکولیت اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی (فصل ۳۸۵).

بیماری مهم دیگری که در این گروه باید مورد توجه قرار گیرد، میلوپاتی سارکوئید است که می‌تواند به‌صورت نوعی اختلال با پیشرفت آهسته یا عودکننده تظاهر کند. در MRI، تورم ادماتوی نخاع دیده می‌شود که می‌تواند نمای تومور را تقلید کند؛ در ضایعات فعال، تقریباً همواره جذب گادولینیوم وجود داشته و در برخی موارد نیز جذب مادهٔ حاجب به‌صورت ندولار در سطحی از نخاع که در مجاورت ضایعهٔ فعال قرار دارد، دیده می‌شود؛ ضایعات ممکن است منفرد یا متعدد بوده، و در نماهای محوری، جذب مادهٔ حاجب در بخش مرکزی نخاع معمولاً دیده می‌شود. در CSF معمولاً پلئوسیتوز لنفوسیتی خفیف و افزایش خفیف سطح پروتئین مشاهده می‌گردد؛ در اقلیتی از موارد نیز کاهش گلوکز و نوارهای اُلیگوکلونال دیده می‌شوند. در مواردی که تظاهرات سیستمیک سارکوئید، خفیف بوده یا وجود ندارند (حدود ۵۰ درصد از موارد)، یا در مواردی که سایر تظاهرات نورولوژیک متداول این بیماری- مانند نوروپاتی جمجمه‌ای، درگیری هیپوتالاموس، یا جذب مادهٔ حاجب توسط مننژها در MRI- وجود ندارند، تشخیص این بیماری بسیار دشوار خواهد بود. معاینهٔ چشم با استفاده از لامپ شکاف‌دار جهت جستجوی یووئیت، انجام رادیوگرافی از قفسهٔ سینه، و انجام سی‌تی‌اسکن جهت بررسی درگیری ریوی و لنفادنوپاتی مدیاستن، بررسی آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) در سرم یا CSF (که البته مقادیر آن در CSF تنها در اقلیتی از موارد افزایش می‌یابد)، کلسیم سرم، و اسکن گالیم می‌توانند به تشخیص کمک کنند. هنوز کارایی ACE در مایع نخاعی به‌طور قطعی مشخص نشده است. درمان اولیه، با تجویز گلوکورتیکوئیدها انجام می‌شود؛ پژوهشگران در موارد مقاوم، از داروهای سرکوب‌گر ایمنی و از جمله اینفلیکسیماب که نوعی مهارکنندهٔ عامل نکروز تومور آلفا به‌شمار می‌رود، استفاده می‌کنند. سارکوئیدوز در فصل ۳۹۰ شرح داده شده است.

میلیت پس از عفونت بسیاری از موارد میلیت، که موارد *پس از عفونت* یا *پس از تجویز واکسن* نام دارند، متعاقب عفونت یا واکسیناسیون ایجاد می‌شوند. در این میان، ارگانیسم‌های متعددی به‌عنوان مسبب مطرح هستند، از جمله ویروس اپشتین- بار (EBV)، سیتومگالوویروس (CMV)، مایکوپلاسما، آنفلوانزا، سرخک، واریسلا، سرخجه، و اوریون. میلیت پس از عفونت نیز همانند اختلال مشابه با آن یعنی انسفالومیلیت منتشر (فصل ۴۵۸)، اغلب هنگامی آغاز می‌شود که به‌نظر می‌رسد بیمار در حال بهبود یافتن از عفونت حاد تب‌دار (و یا در روزها یا هفته‌های بعد از آن) است، ولی هیچ عامل عفونی را نمی‌توان از دستگاه عصبی یا CSF جدا کرد. پیش‌فرض پژوهشگران آن است که این میلیت، خود را به‌صورت نوعی اختلال خود- ایمنی نشان می‌دهد که در اثر عفونت آغاز می‌گردد، و نه در اثر عفونت مستقیم نخاع. هیچ گونه کارآزمایی شاهددار تصادفی بر روی درمان انجام نگرفته است؛ درمان معمولاً با تجویز گلوکوکورتیکوئیدها یا در موارد برق‌آسا، با تعویض پلاسما انجام می‌پذیرد.

میلیت عفونی حاد ویروس‌های پرشماری با میلیت حادی که ماهیت عفونی (و نه پس از عفونت) دارد، مرتبط دانسته شده‌اند. مع‌الوصف، افتراق این دو فرآیند از یکدیگر در اغلب موارد دشوار است. ویژگی‌های میلیت ناشی از هرپس زوستر، بیش از سایر میلیت‌های ویروسی شناخته شده است، ولی ویروس‌های HSV نوع ۱ و ۲، EBV، CMV، و ویروس هاری نیز از سایر عللی هستند که به‌خوبی شناخته شده‌اند. ویروس HSV-2 (و با شیوع کمتر، HSV-1)، سبب ایجاد نوعی سندرم متمایز از نوریت دم اسب خاجی راجعهٔ ناشی از شایع شدن هرپس تناسلی (سندرم اِلس‌برگ) می‌شود. پولیومیلیت، سرنمون میلیت‌های ویروسی است، ولی کم و بیش به بخش قدامی مادهٔ خاکستری نخاع محدود است که حاوی نورون‌های حرکتی نخاعی می‌باشد. تعداد پرشماری از انتروویروس‌ها (از جمله انتروویروس ۷۱ و کوکساکی) و ویروس نیل غربی و سایر فلاوی‌ویروس‌ها نیز می‌توانند نوعی سندرم شبه پولیو را ایجاد کنند. پژوهشگران اخیراً مشاهده کرده‌اند که مواردی از فلج در کودکان و نوجوانان، با عفونت انتروویروس D-68 همراه بوده‌اند، ولی نقش علیتی

برای این ویروس هنوز به‌اثبات نرسیده است. عفونت‌های میلیتی ویروسی مزمن، مانند عفونت‌های ناشی از ویروس HIV یا ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی (HTLV-1) در ادامه شرح داده خواهند شد.

میلیت‌های باکتریایی و مایکوباکتریایی (که اکثرشان اساساً آبسه هستند)، شیوع کمتری در مقایسه با علل ویروسی داشته و شیوعی به‌مراتب کمتر از آبسهٔ باکتریایی مغزی دارند. در این میان، تقریباً تمامی گونه‌های بیماریزا می‌توانند سبب ایجاد این نوع میلیت‌ها شوند، از جمله *بورلیا بورگدورفری* (بیماری لایم)، *لیستریا منوسیتوژنز*، *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس*، و *ترپونما پالیدوم* (سیفیلیس). *مایکوپلاسما پنومونیه* می‌تواند از علل ایجادکنندهٔ میلیت باشد، ولی وضعیت میلیت ناشی از آن به‌طور قطع شناسایی نشده است، زیرا بسیاری از موارد آن، به‌درستی تحت عنوان موارد پس از عفونت طبقه‌بندی شده‌اند.

شیستوزومیازیس **(فصل ۲۵۹)** از علل مهم میلیت انگلی در مناطق آندمیک است. این فرآیند، به‌شدت التهابی و گرانولوماتو بوده و در اثر پاسخ موضعی در برابر آنزیم‌های هضم‌کنندهٔ بافتی ناشی از تخم انگل و نوعاً *شیستوزوما مانسونی* ایجاد می‌گردد. توکسوپلاسموز **(فصل ۲۵۳ کتاب هاریسون)** می‌تواند گهگاه نوعی میلوپاتی کانونی را ایجاد کند، و این تشخیص را به‌ویژه باید در بیماران مبتلا به ایدز مد نظر داشت **(فصل ۲۲۶ کتاب هاریسون)**.

در موارد مشکوک به میلیت ویروسی، بهتر است در طی مدتی که در انتظار تأییدیهٔ آزمایشگاه هستیم، درمان اختصاصی آغاز شود. میلیت‌های ناشی از هرپس زوستر، HSV و EBV، با تجویز آسیکلوویر وریدی (۱۰mg/kg هر ۸ ساعت) یا والاسیکلوویر خوراکی (۲ گرم، سه بار در روز) به مدت ۱۴-۱۰ روز درمان می‌شوند؛ CMV با تجویز گانسیکلوویر (۵mg/kg وریدی دو بار در روز) به‌همراه فوسکارنت (۶۰mg/kg وریدی سه بار در روز) یا سیدوفوویر (۵mg/kg در هفته به مدت ۲ هفته) درمان می‌شود.

آسیب الکتریکی با ولتاژ بالا برق‌گرفتگی‌های ناشی از رعد و برق یا سایر تماس‌های تصادفی با الکتریسیته، با آسیب شدید نخاع همراه هستند. این سندرم شامل ضعف حاد گذرا (اغلب همراه با اختلال حسی و اختلالات مغزی کانونی) بوده که پس از چند روز یا حتی چند هفته، نوعی میلوپاتی در آن دیده می‌شود که می‌تواند شدید و دایمی باشد. این آسیب، نوعی آسیب نادر بوده و داده‌هایی محدود، بر نوعی پاتولوژی عروقی درگیرکنندهٔ شریان نخاعی قدامی و شاخه‌های آن در برخی موارد دلالت دارند. درمان نیز ماهیتی حمایتی دارد.

میلوپاتی‌های مزمن

میلوپاتی اسپوندیلوتیک

میلوپاتی اسپوندیلوتیک یکی از شایع‌ترین علل فشرده شدن مزمن نخاع و مشکلات راه‌رفتن در سالمندان است. درد گردن و شانه به‌همراه سفتی، از علایم ابتدایی هستند؛ رشد بیش از حد بافت نرم و استخوان و فشار ناشی از آن که بر روی ریشه‌های عصبی وارد می‌آید، سبب ایجاد درد رادیکولار اندام فوقانی به‌ویژه در حوزهٔ توزیع C5 یا C6 می‌شود. فشرده شدن نخاع گردنی که در کمتر از یک سوم موارد رخ می‌دهد، سبب ایجاد نوعی پاراپارزی اسپاستیک با پیشرفت آهسته می‌شود که گاهی نامتقارن بوده و اغلب نیز با پارستزی در پاها و دست‌ها همراه است. حس ارتعاش در اندام‌های تحتانی کاهش می‌یابد، نشانهٔ رومبرگ وجود دارد، و گهگاه نیز تراز حسی برای ارتعاش یا توانایی حس نوک سوزن در بخش فوقانی قفسهٔ سینه وجود دارد. در برخی موارد، سرفه یا زور زدن سبب ایجاد ضعف در اندام تحتانی یا درد انتشار یابندهٔ اندام فوقانی یا شانه می‌شود. اختلال حسی درماتومی در اندام‌های فوقانی، آتروفی عضلات درونی دست، افزایش رفلکس‌های تاندونی عمقی در اندام‌های تحتانی، و پاسخ‌های کف‌پایی اکستانسور، شایع هستند. فوریت یا بی‌اختیاری ادرار در موارد پیشرفته رخ می‌دهد، ولی در افراد مسن‌تر، علل دیگر پرشماری برای چنین مشکلاتی وجود دارند. رفلکس تاندونی در اندام‌های فوقانی اغلب در یکی از ترازها– و اغلب در تراز عضلهٔ دوسر بازویی (C5-C6)– کاهش می‌یابد. در برخی موارد نیز نشانه‌های رادیکولار، میلوپاتیک، یا نشانه‌های مرکب ممکن است غالب باشند. در مواردی که میلوپاتی گردنی پیشرونده، پارستزی دست‌ها و پاها، یا تحلیل‌رفتن دست‌ها وجود دارند، باید این تشخیص را مد نظر داشت.

تشخیص معمولاً با استفاده از MRI داده می‌شود و ممکن است در تصاویر سی‌تی‌اسکن نیز بدان مشکوک شد؛ رادیوگرافی ساده کمتر مفید واقع می‌شود. فشرده شدن نخاع از سمت خارج و تغییر شکل آن در نماهای MRI محوری قابل مشاهده بوده، و در توالی‌های T2 نیز می‌توان مناطقی از افزایش شدت

سیگنال در داخل نخاع و در مجاورت محل فشرده‌شدن را مشاهده کرد. در موارد خفیف‌تر، گردن‌بند طبی می‌تواند مفید باشد، ولی درمان قطعی مستلزم برداشتن فشار به‌روش جراحی است. لامینکتومی خلفی یا رویکرد قدامی همراه با برداشتن دیسک بیرون‌زده و مواد استخوانی ممکن است ضرورت یابد. **اسپوندیلوز گردنی و بیماری‌های اضمحلالی ستون فقرات ناشی از آن در فصل ۲۲ شرح داده شده‌اند.**

ناهنجاری‌های عروقی نخاع و سخت‌شامه

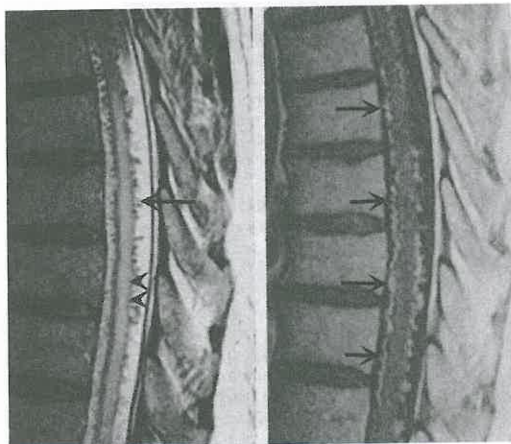
ناهنجاری‌های عروقی نخاع و سخت‌شامهٔ پوشانندهٔ آن، از علل درمان‌پذیر میلوپاتی پیشرونده هستند. شایع‌ترین این ناهنجاری‌ها، فیستول‌های واقع در داخل سخت‌شامه یا واقع در امتداد بخش خلفی نخاع هستند. اکثر فیستول‌های شریانی-وریدی (AV) سخت‌شامه‌ای، در تراز سینه‌ای میانی یا در زیر آن واقع بوده و معمولاً حاوی ارتباط مستقیمی میان یک شریان تغذیه‌کنندهٔ رادیکولار در غلاف ریشهٔ عصب با وریدهای سخت‌شامه‌ای هستند. تابلوی بالینی نمونه، عبارت است از یک مرد میانسال مبتلا به میلوپاتی پیشرونده که به‌آهستگی یا به‌صورت متناوب تشدید شده و ممکن است با دوره‌هایی از فروکش همراه باشد که گاهی علایم و نشانه‌های MS را تقلید می‌کند. بدتر شدن بیماری به‌صورت حاد و در اثر خونریزی به‌داخل نخاع (هماتومیلی) یا فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای نیز ممکن است رخ دهد، ولی نادر است. پیشرفت جهشی، شایع‌ترین نوع پیشرفت بوده و به‌نظر می‌رسد در اثر ادم و ایسکمی موضعی ناشی از احتقان وریدی رخ دهد. اکثر بیماران دچار اختلالات ناکامل حسی، حرکتی، و مثانه‌ای هستند. اختلال حرکتی مربوطه ممکن است غالب بوده و ترکیبی از نشانه‌های نورون حرکتی فوقانی و تحتانی محدود را ایجاد کرده و شبیه به اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) به‌نظر برسد. از سایر علایمی که بر ناهنجاری شریانی- وریدی (AVM) یا فیستول سخت‌شامه‌ای دلالت دارند، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: لنگش متناوب؛ علایمی که با تغییر وضعیت، فعالیت، مانور والسالوا، یا قاعدگی تغییر می‌یابند؛ و تب.

در مواردی با شیوع کمتر، اختلالات AVM به‌جای آنکه در سخت‌شامه باشند، در داخل نخاع قرار دارند. یک اختلال غیرمعمول، عبارت است از میلوپاتی سینه‌ای پیشرونده همراه با پاراپارزی که ظرف مدت چند هفته یا چند ماه رخ داده و به لحاظ پاتولوژیک با عروق غیرطبیعی ضخیم و هیالینیزه در داخل نخاع مشخص می‌شود (میلوپاتی نکروتیک تحت‌حاد، یا سندرم فوئی- آلاجوانین).

برویی‌های نخاعی، ناشایع بوده ولی می‌توان وجود آنها را در حالت استراحت و پس از ورزش در موارد مشکوک جستجو کرد. خال عروقی واقع بر روی پوست پوشاننده، می‌تواند بیانگر نوعی اختلال عروقی زمینه‌ای باشد (مشابه آنچه در سندرم کلیپل- ترناونی- وبر دیده می‌شود). در MRI با قدرت تفکیک بالا و همراه با تزریق مادهٔ حاجب، عروق تخلیه‌کنندهٔ بسیاری از AVMها (ولی نه تمامی آنها) دیده می‌شوند **(شکل ۶-۴۵۶)**. درصد نامعلومی از آنها را نیز می‌توان با سی‌تی میلوگرافی و به‌صورت عروق بزرگ‌شده در امتداد سطح نخاع مشاهده کرد. تشخیص قطعی مستلزم آنژیوگرافی نخاعی انتخابی است که عروق تغذیه‌کننده را به‌همراه وسعت ناهنجاری مربوطه نشان می‌دهد. آمبولیزاسیون درون‌عروقی که بر روی عروق تغذیه‌کنندهٔ اصلی انجام می‌گیرد، می‌تواند سبب توقف اختلال نورولوژیک پیشرونده شده یا بهبود تدریجی را امکان‌پذیر سازد. برخی ضایعات و به‌ویژه فیستول‌های سخت‌شامه‌ای کوچک را می‌توان به‌روش جراحی برداشت.

میلوپاتی‌های ناشی از رتروویروس

میلوپاتی ناشی از HTLV-1 که پیش از این پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری نامیده می‌شد، نوعی سندرم اسپاستیک با پیشرفت آهسته به‌شمار می‌رود که با اختلالات گوناگون حسی و مثانه‌ای همراه است. حدود نیمی از بیماران، دچار درد خفیف در پشت یا اندام تحتانی هستند. نشانه‌های نورولوژیک ممکن است نامتقارن بوده و در اغلب موارد فاقد یک تراز حسی کاملاً مشخص هستند؛ تنها نشانهٔ موجود در اندام‌های فوقانی می‌تواند هیپررفلکسی پس از چندین سال ابتلا به بیماری باشد. شروع بیماری، تدریجی بوده، و سرعت پیشرفت آهسته و متغیری دارد؛ اکثر بیماران ظرف مدت ۱۰ سال پس از آغاز بیماری، قادر به راه‌رفتن نیستند. این تابلو می‌تواند به MS پیشروندهٔ اولیه یا AVM سینه‌ای شباهت داشته باشد. تشخیص، با مشاهدهٔ آنتی‌بادی مختص به HTLV-1 در سرم به‌روش الایزا و تأیید آن با استفاده از روش رسوب ایمونولوژیکی رادیویی یا وسترن بلات صورت می‌پذیرد. البته تست سرمی مثبت HTLV-1 در بیمار مبتلا به میلوپاتی، به‌ویژه در مناطق آندمیک، الزاماً بدین



شکل ٦-٤٥٦ ناهنجاری شریانی- وریدی. تصاویر MRI سهمی (ساژیتال) از نخاع سینه‌ای: به‌روش T2 و با اکوی با چرخش آزاد (سمت چپ) و به‌روش T1 پس از تزریق مادهٔ حاجب (*سمت راست*). در تصویر تهیه شده به‌روش T2 (سمت چپ)، افزایش غیرطبیعی شدت سیگنال در بخش مرکزی نخاع دیده می‌شود (*نوک پیکان‌ها*). نقاط متعدد محل عبور جریان، سبب دندانه‌دار شده بخش پشتی و شکمی نخاع شده‌اند (*پیکان*). این نقاط، نشان‌دهندهٔ وجود یک شبکهٔ وریدی با اتساع غیرطبیعی هستند که از سوی فیستول شریانی- وریدی سخت‌شامه‌ای خونرسانی می‌شود. پس از تزریق مادهٔ حاجب (*سمت راست*)، وریدهای متعدد پیچ در پیچ که مادهٔ حاجب را جذب کرده‌اند (*پیکان‌ها*) بر روی بخش شکمی و پشتی نخاع سینه‌ای دیده می‌شوند که تشخیص ناهنجاری شریانی- وریدی را مسجل می‌سازد. این بیمار، یک مرد ۵۴ ساله با سابقهٔ ۴ سالهٔ پاراپارزی پیشرونده بود.

مفهوم نیست که علت میلوپاتی، HTLV-1 است. شاخص آنتی‌بادی CSF به سرم، می‌تواند به تأیید تشخیص کمک کند، زیرا نشان می‌دهد که آنتی‌بادی‌ها در داخل ساک تکال ساخته شده‌اند، که این امر بیشتر به‌نفع میلوپاتی HTLV-1 است تا وضعیت ناقلی بدون علامت. اندازه‌گیری DNA پیش‌ویروسی به‌روش واکنش زنجیرهٔ پلیمراز (PCR) در سلول‌های CSF و سرم می‌تواند به تشخیص کمک کند، زیرا سطوح DNA پیش‌ویروسی ممکن است در بیماران مبتلا به میلوپاتی بالاتر باشند. به‌نظر می‌رسد این میلوپاتی بیشتر در اثر حملهٔ با واسطهٔ ایمنی به نخاع ایجاد شود تا در اثر عفونت مستقیم ویروسی. هیچ‌گونه درمان اثربخشی وجود ندارد، ولی درمان علامتی برای اسپاستیسیته و علایم مثانه‌ای ممکن است مفید واقع شود.

نوعی میلوپاتی پیشرونده ممکن است در اثر عفونت HIV نیز ایجاد شود (فصل ٢٢٦). وجه مشخصهٔ آن نیز عبارت است از اضمحلال واکوئلی مسیرهای خلفی و جانبی، که بدین لحاظ به اضمحلال ترکیبی تحت‌حاد شباهت دارد (ادامهٔ مطلب را ببینید).

سیرنگومیلی

سیرنگومیلی، نوعی حفرهٔ رشد و نموی در نخاع گردنی است که می‌تواند بزرگ شده و سبب ایجاد میلوپاتی پیشرونده شده و یا آنکه بدون علامت باقی بماند. علایم به‌صورت تدریجی در دوران نوجوانی یا اوایل دوران بزرگسالی آغاز شده، به‌صورت نامنظم پیشرفت کرده، و ممکن است تا چند سال به‌صورت خودبخود متوقف شوند. بسیاری از بیماران جوان، دچار اسکولیوز گردنی- سینه‌ای می‌شوند. بیش از نیمی از تمامی موارد، با ناهنجاری‌های کیاری نوع ۱ همراه هستند که در آنها، لوزه‌های مخچه از میان سوراخ بزرگ بیرون‌زدگی پیدا کرده و وارد نخاع گردنی می‌شوند. دربارهٔ ماهیت پاتوفیزیولوژی سیرنکس، اختلاف نظر وجود دارد، ولی ایجاد کمی اختلال در جریان طبیعی CSF، محتمل به‌نظر می‌رسد که احتمالاً در اثر ناهنجاری کیاری ایجاد می‌گردد. حفرات اکتسابی نخاع در نواحی نکروز نیز *حفرات سیرنکسی* نامیده می‌شوند؛ که به‌دنبال تروما، میلیت، تومورهای نکروتیک نخاع، و آراکنوئیدیت مزمن ناشی از سل و علل دیگر ایجاد می‌گردند.

تابلوی بالینی، عبارت است از نوعی سندرم نخاعی مرکزی مشتمل بر اختلال حسی تفکیک‌شدهٔ ناحیه‌ای (از بین رفتن حس درد و حرارت ولی سالم ماندن حس لمس و ارتعاش) و ضعف همراه با فقدان رفلکس‌ها در اندام‌های فوقانی. نحوهٔ توزیع این اختلال حسی، به‌صورتی است که گویی بر روی پشت گردن، شانه‌ها، و بخش فوقانی بازو (توزیع شِنِلی) «آویزان» بوده و یا در دست‌ها است. اکثر موارد به‌صورت نامتقارن و با اختلال حسی یک‌طرفه در دست‌ها آغاز می‌شوند که موجب بروز آسیب‌ها و سوختگی‌هایی می‌گردد که بیمار از آنها بی‌اطلاع است. تحلیل رفتن عضلات در بخش تحتانی گردن، شانه‌ها، بازوها، و دست‌ها به‌همراه فقدان رفلکس‌ها یا نامتقارن بودن آنها، بیانگر گسترش این حفره در مادهٔ خاکستری نخاع است. با بزرگ‌تر شدن این حفره و فشار آوردن آن بر

مسیرهای بلند، اسپاستیسیته و ضعف اندام‌های تحتانی، اختلال عملکرد مثانه و روده، و سندرم هورنر ظاهر می‌شوند. برخی بیماران دچار کرخی صورت و اختلال حسی ناشی از آسیب وارده بر مسیر نزولی عصب سه‌قلو (تراز C2 یا بالاتر از آن) می‌شوند. بیماران مبتلا به ناهنجاری‌های کیاری، ممکن است درد صورت، اندام فوقانی، گردن، یا سردرد ناشی از سرفه را گزارش کنند. گسترش سیرنکس به‌داخل بصل‌النخاع که سیرنگوبولبی نامیده می‌شود، موجب فلج کام یا تارهای صوتی، دیس‌آرتری، نیستاگموس افقی یا عمودی، گیجی یا سرگیجهٔ دوره‌ای، و ضعف زبان همراه با آتروفی آن می‌گردد.

MRI می‌تواند حفرات سیرنکسی نموی و اکتسابی و بزرگی نخاع همراه با آنها را با دقت شناسایی کند (شکل ۷-۴۵۶). برای مشخص ساختن کل وسعت طولی این سیرنکس، ارزیابی ساختمان‌های حفرهٔ خلفی از نظر ناهنجاری کیاری، و تعیین وجود یا عدم وجود هیدروسفالی، لازم است تصاویری از مغز و سرتاسر نخاع تهیه شود.



شکل ۷-۴۵۶ تصویر MRI از سیرنگومیلی همراه با ناهنجاری کیاری. تصویر MRI سهمی (ساژیتال) از نخاع گردنی و سینه‌ای فوقانی به‌روش T1. نزول لوزه‌های مخچه را به ترازی پایین‌تر از تراز سوراخ بزرگ نشان می‌دهد (*پیکان‌های سیاه*). در داخل جسم نخاع گردنی و سینه‌ای، تجمع مایع مغزی- نخاعی سبب اتساع مجرای مرکزی شده است. (*پیکان‌های سفید*).

درمان سیرنگومیلی

درمان سیرنگومیلی معمولاً رضایت‌بخش نیست. فشار وارد بر فتق لوزه‌ای کیاری را می‌توان معمولاً با کرانیکتومی تحت‌پس‌سری، لامینکتومی بخش فوقانی گردن، و قرار دادن پیوند سخت‌شامه، برداشت. با این عمل جراحی، جریان خروجی بطن چهارم نیز مجدداً برقرار می‌شود. اگر حفرهٔ سیرنکس بزرگ باشد، برخی جراحان برداشتن فشار به‌طور مستقیم یا تخلیه را به یکی از روش‌های موجود توصیه می‌کنند، ولی فواید اضافی این اقدام هنوز به‌طور قطعی مشخص نیست، و عوارض آن نیز شایع هستند. در ناهنجاری‌های کیاری، شنت کردن هیدروسفالی معمولاً قبل از هر گونه تلاش برای اصلاح سیرنکس انجام می‌گیرد. جراحی می‌تواند سبب توقف اختلال نورولوژیک مورد نظر شود، و برخی بیماران نیز بهبود را تجربه می‌کنند. بیماران دارای نشانه‌ها و علایم اندک ناشی از سیرنکس، نیازی به عمل جراحی نداشته و می‌توان آنها را با استفاده از بررسی‌های متوالی بالینی و تصویربرداری، پیگیری کرد. حفرات سیرنکسی ثانویه به تروما یا عفونت، چنانچه علامت‌دار باشند، با استفاده از عمل جراحی فشاربرداری و تخلیه درمان می‌شوند که در طی آن، شنت کوچکی میان حفرهٔ مورد نظر و فضای تحت‌عنکبوتیه‌ای تعبیه می‌شود؛ از سوی دیگر، می‌توان منافذی را در حفرهٔ مربوطه ایجاد کرد. موارد ناشی از تومور درون‌نخاعی معمولاً با برداشتن تومور درمان می‌شوند.

میلوپاتی مزمن ناشی از اسکلروز متعدد

میلوپاتی پیشروندهٔ مزمن، شایع‌ترین علت ناتوانی در هر دو شکل پیشروندهٔ اولیه و پیشروندهٔ ثانویه از MS است. درگیری معمولاً دوطرفه ولی نامتقارن بوده و سبب ایجاد اختلالات حرکتی، حسی، و مثانه‌ای/ روده‌ای می‌شود. به‌نظر می‌رسد ناتوانی حرکتی ثابت، به‌دلیل از بین رفتن آکسون‌ها در مسیرهای قشری- نخاعی رخ می‌دهد. در صورت وجود حملات قبلی مانند نوریت اُپتیک، تشخیص آسان‌تر خواهد شد. انجام MRI، بررسی CSF، و بررسی پاسخ‌های برانگیخته، جنبهٔ تأییدکنندهٔ تشخیص را دارند. درمان تعدیل‌کنندهٔ بیماری برای

آن دسته از بیماران مبتلا به میلوپاتی پیشرونده توصیه می‌شود که به‌طور همزمان دچار عود MS نیز هستند. درمان گاهی به بیمارانی که دچار سیر پیشروندهٔ بدون عود بوده ولی تصاویر MRI آنها «فعال» است (یعنی وجود ضایعات میلین‌زدای کانونی جدید) نیز پیشنهاد می‌شود، هرچند هیچ‌گونه شواهدی وجود ندارد که از ارزش درمان در این بیماران حمایت کند. MS در فصل ٤٥٨ شرح داده خواهد شد.

اضمحلال ترکیبی تحت‌حاد (کمبود ویتامین B_{12})

این میلوپاتی درمان‌پذیر، با پارستزی‌های تحت‌حاد در دست‌ها و پاها، از بین رفتن حس ارتعاش و تشخیص موقعیت، و ضعف آتاکسیک و اسپاستیک پیشرونده تظاهر می‌کند. از بین رفتن رفلکس‌ها در اثر نوروپاتی محیطی همزمان در بیماری که دارای نشانه‌های بابنسکی نیز هست، یک راهنمای تشخیصی مهم به‌شمار می‌رود. آتروفی عصب بینایی و تحریک‌پذیری یا سایر تغییرات شناختی ممکن است در موارد پیشرفته، بارز بوده و گهگاه همان علایم تظاهرکننده هستند. میلوپاتی ناشی از اضمحلال ترکیبی تحت‌حاد، اغلب منتشر است تا کانونی؛ نشانه‌های آن معمولاً متقارن بوده و بیانگر غالب بودن درگیری مسیرهای خلفی و جانبی هستند، که نشانهٔ رومبرگ را نیز شامل می‌شوند. تشخیص با یافتن گلبول‌های قرمز ماکروسیتیک، پایین بودن غلظت B_{12} سرم، افزایش سطوح سرمی هُموسیستئین و متیل‌مالونیک اسید، و در موارد قطعی‌نشده، بررسی آنتی‌بادی ضد سلول جداری و تست شیلینگ به‌تأیید می‌رسد. درمان، از طریق جایگزینی بوده که با تزریق عضلانی ۱۰۰۰ میکروگرم ویتامین B_{12} آغاز می‌شود که در فواصلی منظم تکرار شده یا بعد از آن، درمان خوراکی تجویز می‌شود (فصل ۱۲۸).

میلوپاتی ناشی از کاهش مس

این میلوپاتی شبیه به اضمحلال ترکیبی تحت‌حاد (که پیش از این شرح داده شد) است، با این استثنا که هیچ‌گونه نوروپاتی در آن دیده نمی‌شود، و می‌تواند موارد همراه با سطوح سرمی طبیعی B_{12} را توجیه کند. سطح سرمی مس، پایین بوده، و در اغلب موارد نیز سطح سرولوپلاسمین سرم نیز پایین است. برخی موارد، به‌دنبال انجام عمل جراحی گوارشی و به‌ویژه جراحی باریاتریک (چاقی) ایجاد می‌شوند، که سبب مختل شدن جذب مس می‌گردند؛ برخی موارد دیگر نیز به روی اضافی ناشی از مکمل‌های غذایی یا در همین اواخر، کرم‌های دندان مصنوعی حاوی روی نسبت داده شده‌اند که همگی به‌دلیل القای متالوتیونئین که نوعی پروتئین متصل‌شونده به مس است، سبب مختل شدن جذب مس می‌گردند. بسیاری از موارد نیز نهان‌زاد هستند. با بازگرداندن ذخایر مس از طریق تجویز مکمل‌های خوراکی، می‌توان بهبود یا حداقل توقف پیشرفت بیماری را انتظار داشت. کم‌خونی میکروسیتی یا ماکروسیتی نیز وجود دارد. ماهیت پاتوفیزیولوژی و پاتولوژی شکل نهان‌زاد، ناشناخته است.

تابِس دورسالیس

سندرم‌های سیفیلیسی تابس دورسالیس و التهاب مننژی-عروقی نخاع، امروزه شیوع کمتری در مقایسه با گذشته دارند، ولی باید در تشخیص افتراقی اختلالات نخاعی قرار گیرند. علایم مشخصهٔ تابس عبارت‌اند از دردهای تیرکشنده و نافذ مکرر و گذرا، که عمدتاً در اندام‌های تحتانی و با شیوع کمتر در پشت، قفسهٔ سینه، شکم، اندام‌های تحتانی، و صورت احساس می‌شوند. آتاکسی اندام‌های تحتانی و راه‌رفتن، به‌دلیل مختل شدن حس تشخیص موقعیت، در نیمی از بیماران رخ می‌دهد. پارستزی‌ها، اختلالات مثانه، و درد حاد شکمی همراه با استفراغ (بحران احشایی) در ۳۰–۱۵ درصد بیماران رخ می‌دهد. نشانه‌های اصلی تابس شامل از بین رفتن رفلکس‌ها در اندام‌های تحتانی؛ اختلال در حس ارتعاش و تشخیص موقعیت؛ نشانهٔ رومبرگ؛ و در تقریباً تمامی موارد، مردمک‌های آرژیل رابرتسون هستند که در پاسخ به نور منقبض نمی‌شوند ولی تطابق را انجام می‌دهند. پلی‌رادیکولوپاتی دیابتی ممکن است علایم و نشانه‌های تابس را تقلید کند.

پاراپلژی اسپاستیک خانوادگی

بسیاری از موارد میلوپاتی با پیشرفت آهسته، خاستگاهی ژنتیک دارند (فصل ٤٥٢). بیش از ۳۰ جایگاه مسبب مختلف شناسایی شده است، و از جمله شکل‌های اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، و وابسته به کروموزوم X. به‌ویژه در مورد شکل‌های مغلوب و وابسته به کروموزوم X، ممکن است سابقهٔ خانوادگی میلوپاتی وجود نداشته باشد. اکثر بیماران با ضعف و اسپاستیسیتهٔ پیشروندهٔ تقریباً نامحسوس در اندام‌های تحتانی مراجعه

می‌کنند، که البته در تمامی موارد متقارن نیست. علایم و نشانه‌های حسی وجود نداشته یا خفیف هستند، ولی اختلالات اسفنکتری ممکن است دیده شوند. در برخی خانواده‌ها، نشانه‌های نورولوژیک دیگر بارز هستند، مانند نیستاگموس، آتاکسی، یا آتروفی اُپتیک. آغاز بیماری ممکن است از نخستین سال زندگی تا اواسط دوران بزرگسالی متغیر باشد. هم‌اکنون فقط درمان‌های علامتی در دسترس هستند.

آدرنومیلونوروپاتی

این بیماری وابسته به کروموزوم X، از واریانت‌های آدرنولُکودیستروفی به‌شمار می‌رود. اکثر مردان مبتلا، دارای سابقه‌ای از نارسایی غدهٔ فوق‌کلیوی بوده و سپس دچار نوعی پاراپارزی اسپاستیک (یا آتاکسیک) پیشرونده می‌شوند که در اوایل دوران بزرگسالی یا گاهی در اواسط آن آغاز می‌گردد؛ برخی بیماران دچار نوروپاتی محیطی خفیف نیز هستند. هتروزیگوت‌های مؤنث، ممکن است دچار نوعی میلوپاتی اسپاستیک پیشروندهٔ تدریجی شوند که در اواخر دوران بزرگسالی آغاز شده و با نارسایی غدهٔ فوق‌کلیوی همراه نیست. تشخیص معمولاً با نشان دادن افزایش سطح اسیدهای چرب با زنجیرهٔ بسیار طولانی در پلاسما و فیبروبلاست‌های کشت‌داده شده، انجام می‌گیرد. ژن مسبب این بیماری، پروتئین آدرنولُکودیستروفی (ADLP) را رمزگردانی می‌کند که نوعی ناقل غشایی پروکسی‌زومی است که در انتقال اسیدهای چرب با زنجیرهٔ طولانی به پروکسی‌زوم‌ها جهت تجزیه نقش دارد. اگر کم‌کاری غدهٔ فوق‌کلیوی وجود داشته باشد، درمان جایگزینی با کورتیکواستروئیدها توصیه می‌شود، و پیوند مغز استخوان و تجویز مکمل‌های تغذیه‌ای نیز برای درمان این بیماری انجام گرفته است، بدون آنکه شواهد روشنی از اثربخشی آنها وجود داشته باشد.

سایر میلوپاتی‌های مزمن

اسکلروز جانبی اولیه (فصل ۴۵۲)، نوعی اختلال اضمحلالی است که وجه مشخصهٔ آن عبارت است از: اسپاستیسیتهٔ پیشرونده همراه با ضعف، که در نهایت با دیس‌آرتری و دیس‌فونی همراه می‌شود؛ علایم مثانه‌ای در قریب به نیمی از بیماران دیده می‌شوند. عملکرد حسی سالم باقی می‌ماند. این اختلال، شبیه به ALS بوده و حالتی از اضمحلال‌های نورون حرکتی قلمداد می‌شود، ولی بدون اختلال مشخص در نورون حرکتی تحتانی. در برخی از بیماران ممکن است پاراپلژی اسپاستیک خانوادگی دیده شود، به‌ویژه انواع اتوزومی مغلوب یا وابسته به کروموزوم X آن که در این صورت ممکن است هیچ‌گونه سابقهٔ خانوادگی وجود نداشته باشد.

سندرم نخاع افسار زده نوعی اختلال رشد و نموی بخش تحتانی نخاع و ریشه‌های عصبی آن است که به‌ندرت در دوران بزرگسالی و به‌صورت کمردرد همراه با سندرم ریشهٔ عصبی و/ یا نخاعی تحتانی پیشرونده تظاهر می‌کند. برخی بیماران دارای اندام تحتانی کوتاه یا بدشکلی پا هستند که بیانگر یک فرآیند بلندمدت است، و در برخی بیماران دیگر، تورفتگی یا وصلهٔ مو یا مسیر سینوسی بر روی پوست پوشانندهٔ کمر، کلید راهنمای پی بردن به وجود نوعی ضایعهٔ مادرزادی است. تشخیص با استفاده از MRI صورت می‌گیرد، که وجود مخروط نخاعی در ترازی پایین‌تر از حد طبیعی و رشتهٔ انتهایی ضخیم را نشان می‌دهد. MRI ممکن است دیاستماتومیلی (تقسیم بخش تحتانی نخاع به دو نیمه)، لیپوم، کیست، یا سایر اختلالات مادرزادی بخش تحتانی ستون فقرات را که به‌طور همزمان با نخاع افسار زده وجود دارند، نشان دهد. درمان، عبارت است از آزاد کردن نخاع به‌روش جراحی.

چند علت توکسیک نادر نیز برای میلوپاتی اسپاستیک وجود دارند، از جمله لاتیریسم ناشی از خوردن نخود حاول نوعی توکسین تحریک‌کننده موسوم به بتا- ان- اُگزالیل‌آمینو- ال- آلانین (BOAA)، که عمدتاً در کشورهای درحال توسعه دیده می‌شود، و نیز استنشاق اکسید نیترو که سبب ایجاد نوعی میلوپاتی مشابه با اضمحلال ترکیبی تحت‌حاد می‌گردد. SLE، سندرم شوگرن، و سارکوئیدوز هر یک می‌توانند سبب ایجاد نوعی میلوپاتی بدون وجود شواهد آشکاری از بیماری سیستمیک شوند. علل میلوپاتی مزمن ناشی از سرطان، به‌غیر از میلوپاتی فشارندهٔ نئوپلاستیک شایع که پیش از این شرح داده شدند، عبارت‌اند از آسیب ناشی از پرتوتابی (فصل ۱۱۸) و میلوپاتی‌های پارانئوپلاستیک نادر؛ میلوپاتی‌های پارانئوپلاستیک نادر، اغلب با سرطان ریه یا پستان و آنتی‌بادی‌های ضد Hu (فصل ۱۲۲) یا با لنفوم که سبب ایجاد نوعی سندرم تخریب سلول‌های شاخ قدامی می‌گردد، همراه هستند؛ NMO (فصل ۴۵۸) نیز به‌ندرت می‌تواند خاستگاهی پارانئوپلاستیک داشته باشد. در بیماران مبتلا به سرطان، متاستازهای نخاع احتمالاً

شایع‌تر از هر یک از این بیماری‌ها هستند. در اغلب موارد، فقط از طریق ارزیابی مجدد دوره‌ای است که می‌توان علت میلوپاتی درون‌زاد را شناسایی کرد.

نوتوانی در اختلالات نخاع

پس از سپری شدن حدود ۶ ماه، چشم‌انداز بهبود از ضایعهٔ نخاعی تخریبی حاد از بین می‌رود. در حال حاضر هیچ‌گونه روش اثربخشی برای برانگیختن ترمیم بافت نخاعی آسیب‌دیده وجود ندارد؛ رویکردهای نویدبخش ولی کاملاً تجربی شامل موارد زیر هستند: استفاده از عواملی که بر عصب‌دهی مجدد توسط آکسون‌های مسیر قشری- نخاعی تأثیر می‌گذارند؛ پل‌های متشکل از عصب و غلاف عصبی؛ حالاتی از تحریک الکتریکی در محل آسیب؛ و تزریق سلول‌های بنیادی به‌صورت موضعی. ناتوانی ناشی از آسیب برگشت‌ناپذیر نخاع، عمدتاً به تراز ضایعه و کامل بودن یا ناکامل بودن اختلال عملکرد حاصله بستگی دارد (جدول ٤-٤٥٦). حتی ضایعهٔ کامل بخش‌های فوقانی نخاع گردنی نیز ممکن است هیچ‌گونه منافاتی با زندگی کارآمد نداشته باشد. هدف‌های اصلی عبارت‌اند از تدوین یک برنامهٔ نوتوانی با استناد بر انتظارات واقع‌گرایانه، و نیز توجه به عوارض نورولوژیک، طبی، و روان‌شناختی که به‌صورت شایع ایجاد می‌شوند.

به‌دلیل تخریب مسیرهای آوران درد، بسیاری از علایم همراه با بیماری‌های طبی و به‌ویژه درد پیکری و احشایی ممکن است وجود نداشته باشند. در صورت وجود تب توجیه‌نشده، تشدید اسپاستیسیته، یا کاهش عملکرد نورولوژیک، پزشک باید جستجوی عفونت، ترومبوفلبیت، یا پاتولوژی درون‌شکمی را آغاز کند. از بین رفتن تنظیم دما و عدم توانایی حفظ دمای طبیعی بدن، می‌تواند سبب ایجاد تب راجعه (تب *کوادری‌پلژیک*) شود، هرچند که اکثر دوره‌های تب در اثر عفونت مجاری ادرار، ریه، پوست، یا استخوان ایجاد می‌گردند.

اختلال عملکرد مثانه معمولاً در اثر از بین رفتن عصب‌دهی فوق‌نخاعی عضلهٔ دتروسور دیوارهٔ مثانه و عضلات اسفنکتری ایجاد می‌شود. اسپاستیسیتهٔ دتروسور با تجویز داروهای آنتی‌کولینرژیک (اکسی‌بوتینین، ۵-۲/۵ میلی‌گرم، چهار بار در روز) یا ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای دارای خواص آنتی‌کولینرژیک (ایمی‌پرامین، ۲۰۰-۲۵ میلی‌گرم در روز) درمان می‌شود. شل نشدن عضلهٔ اسفنکتر در حین تخلیهٔ مثانه (دیس‌سینرژی ادراری) را می‌توان با تجویز نوعی ترکیب مسدودکنندهٔ آلفا- آدرنرژیک به‌نام ترازوسین هیدروکلراید (۲-۱ میلی‌گرم، سه یا چهار بار در روز)، با سونداژ متناوب، یا چنانچه امکان‌پذیر نباشد، با استفاده از کاتتر کاندومی در مردان سوند ادراری دایمی در زنان درمان کرد. گزینهٔ جراحی عبارت است از ایجاد یک مثانهٔ مصنوعی با جداکردن بخشی از روده که بتوان آن را به‌طور متناوب سونداژ کرد (انتروسیستوپلاستی) یا بتواند به‌صورت پیوسته به‌داخل یک وسیلهٔ خارجی تخلیه شود (مسیر ادراری). بهترین روش درمان فقدان رفلکس مثانهٔ ناشی از شوک نخاعی حاد یا ضایعات مخروط نخاعی، عبارت است از سونداژ. در اکثر بیماران، تجویز رژیم‌های روده‌ای و از بین بردن تراکم مدفوع لازم است تا اولاً اطمینان حاصل شود که مدفوع حداقل هفته‌ای دو نوبت تخلیه می‌گردد و ثانیاً از انسداد یا اتساع کولون پیشگیری می‌شود.

بیماران دچار آسیب حاد نخاعی، در معرض خطر ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی قرار دارند. بدین منظور، استفاده از ابزارهای فشارندهٔ ساق پا و تجویز داروهای ضد انعقادی (هپارین با وزن مولکولی پایین) توصیه می‌شود. در موارد فلج پایدار، تجویز داروهای ضد انعقادی باید احتمالاً تا ۳ ماه ادامه یابد.

برای پیشگیری از ایجاد زخم بستر، باید وضعیت قرارگیری در صندلی یا بستر مرتباً تغییر داده شود، از تشک‌های ویژه استفاده شود، و بالشتک‌هایی در نواحی شایع ایجاد زخم‌های فشاری گذاشته شوند. درمان زودهنگام این زخم‌ها با پاکیزه نگه داشتن دقیق آنها، دبریدمان بافت‌های نکروزه به‌روش جراحی یا آنزیمی، و پانسمان و تخلیهٔ مناسب، می‌توانند از ایجاد عفونت در استخوان یا بافت‌های نرم مجاور پیشگیری کنند.

نرمش‌های کششی که سبب حفظ تحرک مفاصل می‌شوند، می‌توانند به بهبود اسپاستیسیته کمک کنند. درمان دارویی، اثربخش بوده، ولی می‌تواند سبب کاهش عملکرد شود، زیرا برخی بیماران جهت کمک به ایستادن، جابجایی، یا راه‌رفتن، به اسپاستیسیته وابسته هستند. بکلوفن (تا ۲۴۰ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم) اثربخش است؛ و با ایجاد تسهیلاتی در مهار قوس‌های رفلکسی حرکتی با واسطهٔ گاما- آمینوبوتیریک اسید، عمل می‌کند. دیازپام نیز با سازوکار مشابهی عمل کرده و برای آن دسته از اسپاسم‌های اندام تحتانی که سبب مختل شدن خواب می‌شوند (۴-۲ میلی‌گرم در هنگام رفتن به بستر)، مفید

جدول ۴-۴۵۶ عملکرد نورولوژیک قابل انتظار پس از ضایعات کامل نخاعی

تراز	مراقبت از خویشتن	جابجایی	حداکثر تحرک
کوادری‌پلژی بالا (C1-C4)	وابسته به دیگران؛ نیازمند حمایت تنفسی است	وابسته به دیگران	صندلی چرخ‌دار موتوردار
کوادری‌پلژی پایین (C5-C8)	تا حدی مستقل با استفاده از تجهیزات انطباقی	ممکن است وابسته یا مستقل باشد	ممکن است بتواند از صندلی چرخ‌دار دستی استفاده کند، با استفاده از تجهیزات انطباقی رانندگی کند
پاراپلژی (زیر T1)	مستقل	مستقل	با استفاده از وسایل کمکی، مسافت‌های کوتاه را طی می‌کند

است. تیزانیدین (۸-۲ میلی‌گرم سه بار در روز) نوعی آگونیست آلفا-۲ آدرنرژیک است که سبب افزایش مهار پیش‌سیناپسی نورون‌های حرکتی می‌شود، و گزینهٔ دیگری به‌شمار می‌رود. برای بیمارانی که محدود به بستر شده‌اند، می‌توان از نوعی مهارکنندهٔ مستقیم عضله به‌نام دنترولین (۱۰۰-۲۵ میلی‌گرم، چهار بار در روز) استفاده کرد، ولی دارای توکسیسیتهٔ بالقوهٔ کبدی است. در موارد مقاوم، ممکن است برای کنترل اسپاستیسیته، استفاده از بکلوفن درون‌تکال که از طریق پمپ کاشتنی تجویز می‌شود، تزریق توکسین بوتولینوم، یا ریزوتومی پشتی ضرورت یابد.

به‌رغم از بین رفتن عملکرد حسی، بسیاری از بیماران دچار آسیب نخاعی درد مزمن با شدت کافی برای کاهش کیفیت زندگی‌شان را تحمل می‌کنند. نتایج مطالعات شاهددار تصادفی نشان می‌دهند که در این بیماران، گاباپنتین یا پره‌گابالین مفید است. تحریک الکتریکی اپیدورال و تزریق داروهای ضد درد به‌داخل کیسهٔ تکال، مورد آزمایش قرار گرفته و با موفقیت‌هایی نیز همراه بوده است. **درمان درد مزمن در فصل ۱۸ شرح داده شده است.**

متعاقب ضایعات بالای برون‌داد سمپاتیک احشایی اصلی در تراز T6، ممکن است هیپررفلکسی خودمختار حمله‌ای رخ دهد. سردرد، گرگرفتگی، یا تعریق در بالاتر از تراز ضایعه، و نیز هیپرتانسیون همراه با برادیکاردی یا تاکیکاردی، علایم اصلی هستند. عامل برانگیزاننده، معمولاً نوعی محرک مضر- مانند اتساع مثانه یا روده، عفونت مجاری ادراری، یا زخم بستر- در زیر تراز ضایعهٔ نخاعی است. درمان عبارت است از حذف محرک‌های برانگیزاننده؛ تجویز ترکیبات مسدودکنندهٔ عقده‌ای (مکامیلامین، ۵-۲/۵ میلی‌گرم) یا سایر داروهای ضد هیپرتانسیون کوتاه‌اثر در برخی بیماران مفید واقع می‌شود.

توجه به این جزئیات، سبب افزایش طول عمر و کیفیت زندگی برای بیماران دچار میلوپاتی‌های عرضی کامل می‌گردد.

۴۵۷e تکان مغزی و سایر آسیب‌های مغزی تروماتیک

Allan H. Ropper

سالانه حدود ۱۰ میلیون آسیب به سر در ایالات متحده رخ می‌دهد، که شدت حدود ۲۰ درصد آنها برای ایجاد آسیب مغزی کافی است. در میان مردان با سن کمتر از ۳۵ سال، حوادث و معمولاً سوانح رانندگی علت اصلی مرگ بوده و در بیش از ۷۰ درصد آنها، آسیب به سر وجود دارد. از این گذشته، آسیب‌های

جزئی به سر به‌قدری شایع هستند که تقریباً از تمامی پزشکان درخواست می‌شود تا بیماران دچار عواقب گوناگون را ویزیت کرده یا مراقبت‌های فوری از آنان به‌عمل آورند.

آن دسته از پرسنل پزشکی که مراقبت از بیماران دچار آسیب به سر را برعهده دارند، باید از سه مورد زیر آگاه باشند: (۱) آسیب به ستون فقرات معمولاً با آسیب به سر همراه بوده، و برای پیشگیری از فشرده شدن نخاع در اثر ناپایداری ستون فقرات، لازم است در هنگام جابجایی این بیماران دقت کافی به‌عمل آید؛ (۲) مسمومیت در اغلب موارد با آسیب مغزی تروماتیک همراه است، و لذا در صورت لزوم باید بررسی بیمار از نظر مصرف مواد مخدر و الکل انجام شود؛ و (۳) آسیب‌های دیگر، مانند پارگی اعضای شکمی می‌توانند سبب ایجاد کولاپس عروقی، شوک، یا دیسترس تنفسی شوند که مستلزم توجه فوری هستند.

انواع آسیب‌های سر

تکان مغزی

این نوع آسیب جزئی سر در گذشته نوعی از دست رفتن فوری و موقت سطح هشیاری قلمداد می‌شد که با دورهٔ کوتاهی از فراموشی همراه بود. مع‌هذا، بسیاری از بیماران، سطح هشیاری خود را پس از آسیب جزئی سر از دست نداده، بلکه احساس گیجی یا حیرت یا «شگفت‌زدگی» می‌کنند، و واژهٔ *تکان مغزی* امروزه بر تمامی این نوع تغییرات شناختی و ادراکی اطلاق می‌شود که پس از وارد آمدن ضربه‌ای به سر، تجربه می‌شوند. تکان مغزی شدید، می‌تواند سبب ایجاد تشنج کوتاه‌مدت یا نشانه‌های خودمختار مانند رنگ‌پریدگی صورت، برادیکاردی، غش به همراه هیپوتانسیون خفیف، یا کند شدن واکنش مردمک شود، ولی اکثر بیماران به‌سرعت به حالت نورولوژیک طبیعی بازمی‌گردند.

ماهیت مکانیکی تکان مغزی متداول، عبارت است از کاهش شتاب ناگهانی سر در هنگام برخورد با یک جسم ثابت غیر نافذ. این برخورد سبب جابجا شدن مغز در جهت قدامی-خلفی در داخل جمجمه به‌دلیل اینرسی و چرخش نیمکره‌های مغزی بر روی اهرم نسبتاً ثابت بخش فوقانی ساقهٔ مغزی می‌شود. پژوهشگران معتقداند از دست رفتن سطح هشیاری در تکان مغزی، در اثر اختلال عملکرد موقت الکتروفیزیولوژیک سیستم فعال‌کنندهٔ مشبک در بخش فوقانی مغز میانی رخ می‌دهد که در محل چرخش واقع شده است (فصل ۳۲۸). انتقال موجی از انرژی جنبشی در سرتاسر مغز، توجیه دیگری برای مختل شدن هشیاری است.

متعاقب تکان مغزی، معمولاً هیچ‌گونه تغییراتی در مغز- خواه ظاهری و خواه در زیر میکروسکوپ نوری- مشاهده نمی‌شود، ولی ممکن است تغییرات بیوشیمیایی و فراساختاری گذرا مانند تهی شدن ذخایر ATP در میتوکندری و مختل شدن سد خونی- مغزی به‌صورت موضعی دیده شوند. نتایج سی‌تی‌اسکن و MRI، معمولاً طبیعی هستند؛ مع‌هذا، ممکن است شکستگی جمجمه، خونریزی درون‌جمجمه‌ای، یا کوفتگی مغزی در شمار اندکی از بیماران یافت شود.

دورهٔ کوتاهی از فراموشی پس‌گرا و پیش‌گرا، وجه مشخصهٔ تکان مغزی است، که در بیماران هشیار به‌سرعت برطرف می‌شود. اختلال حافظه، لحظات قبل از ضربه را دربرگرفته، ولی ممکن است روزها یا هفته‌های (و به‌ندرت، ماه‌های) پیش از آن را نیز شامل شود. در آسیب‌های شدید، شدت فراموشی پس‌گرا تقریباً با شدت آسیب مطابقت دارد. حافظه به‌صورتی نامنظم و از دورترین یا جدیدترین خاطرات بازمی‌گردد، و در این میان، گهگاه جزایر کوچکی از فراموشی همچنان باقی می‌مانند. فراموشی هیستریک پس از تروما، متعاقب آسیب به سر ناشایع نیست و پزشک در صورت مشاهدهٔ اختلالات رفتاری غیرقابل توجیه (مانند شمارش مجدد که در تست‌های بعدی به‌یاد آورده نمی‌شود، اثرات عجیب و غریب، فراموش کردن نام خویشتن، یا اختلال پیش‌گرای پایدار که در مقایسه با شدت آسیب، بیش از حد است) باید به آن شک کند. **فراموشی در فصل ۳۶ شرح داده شده است.**

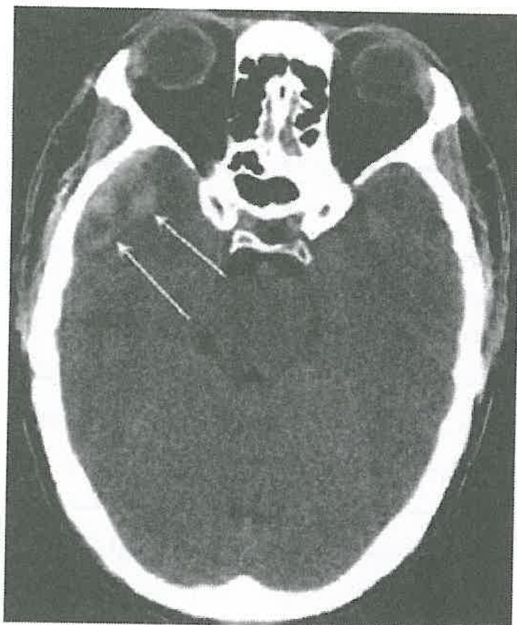
تکان مغزی منفرد و بدون عارضه، فقط در مواردی نادر سبب ایجاد تغییرات عصبی- رفتاری دایمی در بیمارانی می‌شود که فاقد هرگونه مشکلات نورولوژیک و روان‌پزشکی قبلی هستند. مع‌هذا، مشکلات باقی‌مانده در حافظه و تمرکز، ممکن است در ضایعات مغزی میکروسکوپیک، علتی آناتومیک داشته باشند (ادامهٔ مطلب را ببینید).

هنوز مشخص نیست که آسیب ناشی از انفجار، با چه سازوکاری مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و علایمی را پدید می‌آورد که با تکان مغزی همراه هستند؛ این مشکل عمدتاً در طب نظامی دیده می‌شود. انرژی موج انفجار می‌تواند از طریق منافذ حدقه‌های چشم، مجاری شنوایی، و سوراخ بزرگ وارد

جمجمه شود. در این میان، هیچ‌گونه تغییرات ثابتی در نتایج تصویربرداری از مغز مشاهده نشده، ولی شواهد جزئی‌تری از اختلال بافتی مشابه با اختلالات مشاهده شده در تکان مغزی خفیف، یافت شده‌اند. متمایز کردن اثرات مستقیم انفجار از پیامدهای پرتاب شدن به‌سمت اجسام ثابت یا آسیب ناشی از برخورد قطعات پرتابی، دشوار بوده است.

کوفتگی، خونریزی مغزی، و ضایعات ناشی از کنده شدن آکسون

این تغییرات پاتولوژیک، در اثر ترومای شدید به جمجمه ایجاد می‌شوند. کبودی سطحی مغز یا همان *کوفتگی*، شامل درجات متغیری از خونریزی پته‌شیایی، ادم، و تخریب بافتی است. کوفتگی مغزی و خونریزی‌های عمیق‌تر در اثر نیروهای مکانیکی ایجاد می‌شوند که موجب جابجایی و فشرده شدن نیرومند نیمکره‌ها و نیز کاهش شتاب مغز نسبت به بخش درونی جمجمه- خواه در زیر نقطهٔ ضربه (ضایعهٔ سمت ضربه) و خواه در قطب مخالف آن به‌هنگام بازگشت مغز (ضایعهٔ سمت مقابل ضربه)- می‌گردند. اگر شدت تروما به حدی کافی باشد که سبب از دست رفتن طولانی سطح هشیاری شود، معمولاً درجاتی از کوفتگی مغزی را نیز ایجاد خواهد کرد. ضربهٔ غیر نافذی که سبب کاهش شتاب مغز می‌شود، مانند برخورد با داشبورد خودرو یا سقوط از جلو بر روی سطحی سخت، سبب ایجاد کوفتگی‌هایی بر روی سطوح حدقه‌ای قطعات پیشانی و بخش‌های قدامی و قاعده‌ای قطعات گیجگاهی می‌شوند. در مورد نیروهای وارد از سمت جانبی، مانند ضربهٔ وارد بر درب خودرو، کوفتگی‌ها بر روی تحدب جانبی نیمکرهٔ مغزی مربوطه ایجاد می‌شوند. نشانه‌های بالینی کوفتگی، به محل و وسعت ضایعه بستگی دارند؛ در اغلب موارد، هیچ‌گونه اختلال نورولوژیک کانونی وجود ندارد، ولی این نواحی آسیب دیده بعداً محل اسکارهای گلیوتیک خواهند بود که ممکن است سبب ایجاد تشنج شوند. همی‌پارزی یا متمایل شدن نگاه به یک سمت، تقریباً همواره بیانگر کوفتگی‌هایی با اندازهٔ متوسط هستند. کوفتگی‌های بزرگ دوطرفه سبب ایجاد بُهت همراه با ایجاد وضعیت اکستانسور می‌شوند، درحالی‌که کوفتگی‌های محدود به قطعات پیشانی، سبب ایجاد حالت کم‌حرفی می‌شوند. کوفتگی در قطعهٔ گیجگاهی ممکن است سبب ایجاد دلیریوم یا نوعی سندرم پرخاشگری و مبارزه‌جویی شود.



شکل ۱- ۴۵۷e کوفتگی مغزی ناشی از تروما. سی‌تی‌اسکن بدون تزریق مادهٔ حاجب که وجود ناحیه‌ای از خونریزی و با چگالی بالاتر را در قطعهٔ گیجگاهی قدامی نشان می‌دهد.

کوفتگی‌های حاد به‌سهولت در تصاویر سی‌تی‌اسکن و MRI مشاهده شده، و به‌صورت افزایش چگالی غیرهمگن در سی‌تی‌اسکن و به‌صورت افزایش شدت سیگنال در تصاویر MRI به‌روش T2 و بازیابی معکوس با جریان مایع (FLAIR) دیده می‌شوند؛ معمولاً نیز ادم مغزی موضعی در اطراف آنها (شکل ۱- ۴۵۷e) و مختصری خونریزی تحت‌عنکبوتیه‌ای وجود دارد. خون موجود در مایع مغزی- نخاعی (CSF) که در اثر تروما ایجاد می‌شود، می‌تواند واکنش التهابی خفیفی را برانگیزد. ظرف مدت چند روز، منطقهٔ اطراف کوفتگی، مادهٔ حاجب را به‌خود جذب می‌کند و ادم در اطراف آن ایجاد می‌گردد که ممکن است با تومور یا آبسه اشتباه گرفته شود. واکنش‌های گلیالی و ماکروفاژی سبب ایجاد فرورفتگی‌هایی مزمن، توأم با جوشگاه (اسکار)، و به‌رنگ هموسیدرین بر روی قشر مغز می‌شوند که *پلاک‌های جاونس* نام داشته و علت اصلی صرع پس از تروما به‌شمار می‌روند.

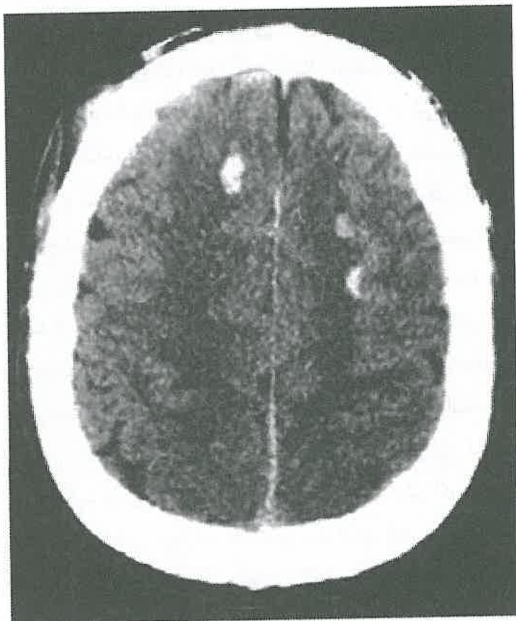
نیروهایی در درون مغز که سبب پیچش یا کنده شدن می‌شوند، موجب ایجاد خونریزی‌هایی در عقده‌های قاعده‌ای یا

حالت نباتی پس از آسیب بسته به سر باشد (فصل ۳۲۸)، ولی ضایعات خونریزی‌دهنده- ایسکمیک کوچک در مغز میانی و تالاموس، یک توجیه دیگر برای آن باشد. در سی‌تی‌اسکن، تنها ضایعات شدیدی که سبب کنده شدن بافت می‌شوند و حاوی خون هستند، قابل مشاهده می‌باشند، و معمولاً هم در جسم پینه‌ای و نیم‌بیضی مرکزی قرار دارند (شکل ۲- ۴۵۷e)؛ معهذا، توالی‌های ویژه‌ای از MRI که قادر به شناسایی مقادیر اندک خون هستند، و نیز تصویربرداری به‌روش کششی انتشاری، می‌توانند وجود ضایعات متعددی از این دست را در سرتاسر مادهٔ سفید نشان دهند.

شکستگی‌های جمجمه

ضربهٔ وارد بر جمجمه که شدت آن از قدرت تحمل ارتجاعی استخوان فراتر باشد، سبب ایجاد شکستگی می‌شود. ضایعات درون‌جمجمه‌ای، با تقریباً دوسوم شکستگی‌های جمجمه همراه بوده، و وجود شکستگی، احتمال ایجاد هماتوم اپیدورال یا ساب‌دورال زیر استخوان را چندین برابر می‌کند. در نتیجه، شکستگی‌ها، نشانگرهای اصلی محل و شدت آسیب به‌شمار می‌روند. اگر غشای تحت‌عنکبوتیه‌ای زیرین استخوان، پاره شده باشد، شکستگی‌ها مسیرهای بالقوه‌ای نیز برای ورود باکتری‌ها به CSF و خطر ایجاد منتزیت و نشت CSF به‌خارج از طریق سخت‌شامه پدید خواهند آورد. اگر نشت CSF وجود داشته باشد، سردرد شدید ارتوستاتیک (وضعیتی) در اثر کاهش فشار در بخش مایع نخاعی ایجاد خواهد شد.

اکثر شکستگی‌ها، خطی بوده و از محل ضربه به‌سمت قاعدهٔ جمجمه گسترش می‌یابند. شکستگی‌های قاعدهٔ جمجمه اغلب گسترش شکستگی‌های خطی مجاور بر روی تحدب جمجمه هستند ولی ممکن است به‌صورت جداگانه و در اثر فشارهای وارده بر کف حفرهٔ جمجمه‌ای میانی یا استخوان پس‌سری نیز رخ دهند. شکستگی‌های قاعدهٔ جمجمه معمولاً به‌موازات استخوان خاره یا در امتداد استخوان شب‌پره‌ای بوده و به‌سمت زین ترکی و شیار پروینزی (اتموئید) قرار دارند. اگرچه اکثر شکستگی‌های قاعدهٔ جمجمه، بدون عارضه هستند، ولی می‌توانند سبب نشت CSF، پنوموسفالی، فیستول‌های دیررس غاری- کاروتید شوند. هموتمپان (وجود خون در پشت پردهٔ صماخ)، اکیموز بر روی زائدهٔ ماستوئید (نشانهٔ Battle)، و اکیموز دور حدقهٔ چشم («نشانهٔ راکون») با شکستگی‌های قاعدهٔ



شکل ۲- ۴۵۷e مناطق کوچک و متعددی از خونریزی و گسیختگی بافتی در مادهٔ سفید قطعات پیشانی در سی‌تی‌اسکن بدون تزریق مادهٔ حاجب. به‌نظر می‌رسد این مناطق کوچک، نشان‌دهندهٔ نوع بسیار شدیدی از ضایعاتی باشند که سبب کنده شدن آکسون به‌صورت منتشر می‌گردند و در اثر آسیب بسته به سر ایجاد می‌شوند.

سایر مناطق عمیق می‌گردند. خونریزی‌های وسیع پس از ترومای جزئی، نشان می‌دهد که استعداد به خونریزی یا آمیلوئیدوز عروق مغزی وجود دارد. به‌دلایلی غیرقابل توجیه، خونریزی‌های مغزی عمیق تا چندین روز پس از آسیب ایجاد نمی‌شوند. بدتر شدن ناگهانی وضعیت نورولوژیک در بیمار کومایی یا افزایش ناگهانی فشار درون‌جمجمه‌ای (ICP) نشان می‌دهد که این عارضه رخ داده است و لذا بررسی سریع با استفاده از سی‌تی‌اسکن را ایجاب می‌کند.

در یک نوع خاص از ضایعهٔ مادهٔ سفید عمقی، کنده شدن آکسون‌ها یا از هم گسیختگی مکانیکی گسترده‌ای در زمان ضربه رخ می‌دهد. وجه مشخصهٔ اصلی در این میان عبارت است از مناطق کوچکی از آسیب بافتی در جسم پینه‌ای و بخش پشتی- جانبی پل مغزی. وجود آسیب آکسونی چندکانونی گسترده در هر دو نیمکرهٔ مغزی که *آسیب آکسونی منتشر* (DAI) نامیده می‌شود، می‌تواند توجیه‌کنندهٔ کومای پایدار و

جمجمه همراه هستند. از آنجایی‌که بررسی با رادیوگرافی متداول ممکن است نتواند وجود شکستگی‌های قاعدهٔ جمجمه را نشان دهد، در صورت وجود این نشانه‌های بالینی باید به شکستگی قاعدهٔ جمجمه شک کرد.

CSF ممکن است از میان صفحهٔ غربالی یا سینوس مجاور نشت کرده و سبب رینورهٔ CSF (تخلیهٔ آبکی از بینی) شود. رینورهٔ پایدار و مننژیت راجعه معمولاً ترمیم سخت‌شامهٔ پاره شدهٔ زیر شکستگی را به‌روش جراحی الزامی می‌سازند. تعیین محل نشت CSF، در اغلب موارد دشوار است، ولی از تست‌های تشخیصی مفید در این زمینه می‌توان به تزریق مادهٔ حاجب محلول در آب به‌داخل CSF و سپس انجام سی‌تی‌اسکن بر روی بیمار در وضعیت‌های مختلف، یا تزریق ترکیبات رادیونوکلید یا فلورسین به‌داخل CSF و سپس قرار دادن گاز جذب‌کنندهٔ ویژهٔ بینی اشاره کرد. محل نشت متناوب در موارد بسیار اندکی مشخص می‌شود، و بسیاری از این نشت‌ها خودبه‌خود متوقف می‌شوند.

شکستگی‌های زین ترکی، حتی آنهایی که با اختلال عملکرد جدی نورو آندوکرین همراه هستند، ممکن است در رادیوگرافی دیده نشوند، یا آنکه فقط به‌صورت یک سطح هوا–مایع در سینوس شب‌پره‌ای دیده شوند. شکستگی‌های بخش پشتی زین ترکی سبب ایجاد فلج اعصاب ششم یا هفتم جمجمه‌ای یا آسیب به عصب بینایی می‌شوند.

شکستگی‌های استخوان خاره، به‌ویژه آنهایی که در امتداد محور بلند این استخوان قرار می‌گیرند، ممکن است با فلج صورت، از هم گسیختگی استخوانچه‌های گوش، و اتورهٔ CSF همراه باشند. شکستگی‌های عرضی استخوان خاره شیوع کمتری دارند؛ و تقریباً همواره به حلزون یا لابیرنت‌ها و در اغلب موارد به عصب صورتی نیز آسیب وارد می‌آورند.

شکستگی‌های استخوان پیشانی معمولاً با فرورفتگی همراه بوده، و سینوس‌های پیشانی و اطراف بینی و حدقه‌های چشم را نیز درگیر می‌سازند. شکستگی‌های فرورفتهٔ جمجمه، نوعاً مرکب بوده، ولی ممکن است بدون علامت باشند، زیرا انرژی ضربهٔ وارد شده، در هنگام شکستن استخوان، پخش می‌شود؛ در برخی موارد، کوفتگی‌های مغزی در زیر آنها دیده می‌شود. برای پیشگیری از عفونت، دبریدمان و اکتشاف شکستگی‌های مرکب الزامی است؛ شکستگی‌های ساده معمولاً نیازی به انجام عمل جراحی ندارند.

آسیب اعصاب جمجمه‌ای

اعصاب جمجمه‌ای که اغلب به‌دنبال تروما به سر آسیب می‌بینند عبارت‌اند از: عصب‌های بویایی، بینایی، حرکتی چشم، و قرقره‌ای؛ شاخه‌های اول و دوم از عصب سه‌قلو؛ و عصب‌های صورت و شنوایی. از بین رفتن حس بویایی و از بین رفتن آشکار حس چشایی (یعنی عملاً از بین رفتن قدرت درک طعم‌های معطر، با حفظ قدرت درک طعم‌های ابتدایی) در قریب به ۱۰ درصد از افراد دچار آسیب‌های جدی به سر– و به‌ویژه در اثر افتادن بر روی پشت سر– رخ می‌دهند. علت این امر، جابجا شدن مغز و کنده شدن رشته‌های ظریف عصب بویایی است که از میان استخوان غربالی عبور می‌کنند. حداقل انتظار این است که عملکرد بویایی و چشایی تا حدی بهبود یابد، ولی اگر از بین رفتن حس بویایی دوطرفه، تا چندین ماه ادامه یابد، پیش‌آگهی نامطلوبی خواهد داشت. آسیب‌های ناکامل عصب بینایی ناشی از ترومای بسته، سبب تاری دید، اسکوتوم‌های مرکزی یا پیرا–مرکزی، یا اختلالات قطاعی می‌شوند. آسیب مستقیم به حدقهٔ چشم می‌تواند به‌دلیل فلج کردن برگشت‌پذیر عنبیه، سبب ایجاد تاری دید کوتاه‌مدت برای اجسام نزدیک شود. دوبینی محدود به نگاه رو به پایین که در هنگام خم کردن سر و دور کردن آن از سمت چشم مبتلا اصلاح می‌شود، بیانگر آسیب به عصب قرقره‌ای (عصب چهارم) است؛ و به‌طور شایع به‌عنوان یک مشکل منفرد و پس از آسیب جزئی سر رخ داده یا ممکن است به‌دلایلی ناشناخته پس از تأخیری چند روزه ایجاد گردد. آسیب به عصب صورت در اثر شکستگی قاعدهٔ جمجمه، در ۳ درصد از آسیب‌های شدید، بلافاصله وجود دارد؛ ضمن آنکه ممکن است با تأخیری ۷–۵ روزه نیز همراه باشد. شکستگی‌های استخوان خاره، به‌ویژه نوع عرضی آن که کمتر شایع است، ممکن است سبب ایجاد فلج صورت شوند. فلج صورت تأخیری که تا یک هفته پس از آسیب ایجاد می‌گردد و سازوکار آن نامشخص است، پیش‌آگهی مطلوبی دارد. آسیب به عصب هشتم جمجمه‌ای در اثر شکستگی استخوان خاره، سبب از بین رفتن شنوایی، سرگیجه، و نیستاگموس بلافاصله پس از آسیب می‌شود. ناشنوایی ناشی از آسیب به عصب هشتم نادر بوده و باید آن را از وجود خون در گوش میانی یا ازهم‌گسیختگی استخوانچه‌های گوش میانی افتراق داد. گیجی، وزوز گوش، و اختلال شنوایی برای صداهای دارای تون بالا در اثر تکان حلزون رخ می‌دهند که عمدتاً پس از آسیب ناشی از انفجار دیده می‌شود.

تشنج

در کمال شگفتی، *تشنج* بلافاصله پس از آسیب بـه سـر ناشـایع است، ولی ممکن است دورهٔ کوتـاهی از قـرار گـرفتن بیمـار در وضعیت اکستانسور تونیک یـا مشـاهدهٔ چنـد حرکـت کلونیـک اندام‌ها بلافاصـله پـس از لحظـهٔ وارد آمـدن ضـربه، رخ دهـد. مع‌هذا، اسکارهای قشری ناشی از کوفتگی، خاصیت صـرع‌زایـی بالایی داشته و ممکن است پس از مدتی (حتی پـس از چنـدین ماه یا سال) به‌صورت تشنج تظاهر کنند (فصـل ۴۴۵). شـدت آسیب تقریباً تعیـین‌کننـدهٔ خطـر ایجـاد تشـنج در آینـده اسـت. پژوهشگران برآورد کرده‌انـد کـه اولاً ۱۷ درصـد از افـراد دچـار کـوفتگی مغـزی، همـاتوم سـاب‌دورال، یـا از دسـت دادن طولانی‌مدت هشیاری، دچار نوعی اختلال تشنجی خواهند شد و ثانیاً این خطر، تا مـدت زمـانی نامحـدود ادامـه خواهـد داشـت، درحالی‌که میزان این خطر پس از آسیب خفیف، حداکثر ۲ درصد است. اکثریت تشنج‌های گروه دوم، ظرف مدت ۵ سـال پـس از آسیب رخ می‌دهند، ولی ممکن است تا چندین دهه نیز به‌تـأخیر افتند. میزان صرع متعاقب آسیب‌هـای نافـذ، بـه مراتـب بـالاتر است.

هماتوم‌های ساب‌دورال و اپی‌دورال

خونریزی‌های زیر سخت‌شامه (ساب‌دورال) یا بین سخت شـامه و جمجمه (اپیدورال) دارای ویژگی‌های بـالینی و تصـویربرداری مشخص هستند. این خونریزی‌ها گاهی با کـوفتگی زمینـه‌ای و سایر آسیب‌ها همراه بوده، که همین امر، تعیین نقش نسبی هـر عامل مسبب در ایجاد حالت بالینی مربوطه را دشـوار مـی‌سـازد. اثر توده‌ای و افزایش ICP ناشی از این هماتوم‌هـا، مـی‌تواننـد حیات بیمار را تهدید کنند، و به‌همین دلیل اسـت کـه شناسـایی سریع آنها با استفاده از سی‌تی‌اسکن یا MRI و برداشتن آنهـا در صورت لزوم، بسیار مهم می‌باشد.

هماتوم ساب‌دورال حاد (شکل ۳- ۴۵۷e) ترومـای مستقیم وارد بر جمجمه، ممکن اسـت جزئـی بـوده و وقـوع آن برای ایجاد خونریزی ساب‌دورال حاد الزامی نیست (بـه‌ویـژه در سالمندان و افرادی که داروهای ضد انعقادی مصرف می‌کننـد). نیروهای شتابی به‌تنهایی (مانند نیروهای شتابی ناشی از ضربات شلاقی) گاهی برای ایجاد هماتوم ساب‌دورال کافی هسـتند. تـا یک سوم بیماران، یک «فاصلهٔ روشن» به‌مدت چند دقیقه تا



شـکل ۳- ۴۵۷e هـمـاتوم سـاب‌دورال حـاد. در سی‌تی‌اسکن بدون تزریـق مـادهٔ حاجـب، لختـه‌ای بـا چگـالی افزایش یافته دیده می‌شود که حاشیهٔ نامنظمی در داخل مغـز داشته و سبب جابجایی افقی بیشتری (اثر توده‌ای) در مقایسه با آنچه از ضخامت آن انتظار می‌رود، شـده اسـت. ایـن اثـر توده‌ای نامتناسب، به‌دلیل وسـعت بـالای ایـن همـاتوم‌هـا در جهت سری- دُمی ایجاد می‌گردد. ایـن تصـویر را بـا تصـویر نشان داده شده در شکل ۴- ۴۵۷e مقایسه کنید.

چند ساعت پیش از سوار شدن کوما را تجربه می‌کنند، ولی اکثر آنها از همان لحظهٔ آسیب، خواب‌آلود بوده یـا در کومـا هسـتند. سردرد یک‌طرفه و مردمک کمی بزرگ در سمت هماتوم به‌طور شایع، ولی نه همواره، وجود دارند. بُهت یا کوما، همـی‌پارزی، و بزرگی یک‌طرفهٔ مردمک، نشـانه‌هـای همـاتوم‌هـای بـزرگ‌تـر هستند. در بیماری که وضعیت‌اش به‌صورت حاد بدتر مـی‌شـود، ایجاد سوراخ‌های burr (به‌منظور تخلیه) یا کرانیوتومی اورژانسی الزامی است. هماتوم‌های ساب‌دورال کوچک ممکن است بـدون علامت بوده و اگر بزرگ‌تـر نشـوند، معمـولاً نیـازی بـه تخلیـه ندارند.

سندرمی با ماهیت تحت‌حاد ناشـی از همـاتوم سـاب‌دورال، چند روز یا چند هفته پس از آسیب رخ داده و با خـواب‌آلـودگی، سردرد، سردرگمی، یا همی‌پارزی خفیف همراه بوده و معمولاً در افراد مصرف‌کنندهٔ الکل یا سالمندان و اغلب فقـط پـس از یـک ترومای جزئی رخ می‌دهد. در بـررسـی‌هـای تصـویـربـرداری،

هماتوم‌های ساب‌دورال به‌صورت تجمعاتی هلالی بر روی تحدب یک یا هر دو نیمکره مشاهده می‌شوند (که شایع‌ترین محل آنها در ناحیهٔ پیشانی- گیجگاهی و با شیوع کمتر در حفرهٔ میانی تحتانی یا بر روی قطب‌های پس‌سری است) (شکل ۳- ۴۵۷e). هماتوم‌های بین‌نیمکره‌ای، یا واقع در حفرهٔ خلفی، یا دارای تحدب دوطرفه شیوع کمتری داشته و تشخیص آنها به‌صورت بالینی دشوار است، هرچند خواب‌آلودگی و نشانه‌های نورولوژیک قابل انتظار از آسیب در هر ناحیه را معمولاً می‌توان تشخیص داد. خونریزی‌ای که سبب هماتوم‌های بزرگ‌تر می‌شود، عمدتاً خاستگاهی وریدی دارد، هرچند که در حین عمل جراحی، نقاط دیگری از خونریزی شریانی نیز یافت شده، و چند هماتوم بزرگ معدود دارای خاستگاه کاملاً شریانی هستند.

هماتوم اپیدورال (شکل ۴- ۴۵۷e) این هماتوم‌ها سریع‌تر از هماتوم‌های ساب‌دورال ایجاد شده و به همین دلیل، خطرناک‌تر هستند. هماتوم‌های اپیدورال در ۱۰ درصد از موارد آسیب شدید به سر رخ داده ولی شیوع آسیب قشری زمینه‌ای همراه با آنها، کمتر از شیوع آن در هماتوم‌های ساب‌دورال است. اکثر بیماران در هنگامی که برای نخستین بار ویزیت می‌شوند، هشیار نیستند. «فاصلهٔ روشن» چند دقیقه‌ای تا چند ساعتهٔ قبل از سوار شدن کوما، بارزترین وجه مشخصهٔ هماتوم اپیدورال است، ولی هنوز هم ناشایع بوده، و خونریزی اپیدورال، تنها علت این توالی زمانی نیست. تخلیهٔ سریع به‌روش جراحی و بستن رگ آسیب دیده یا کوتر کردن آن (معمولاً شریان مننژی میانی که در اثر شکستگی جمجمه‌ای بالای آن، پاره شده) لازم است.

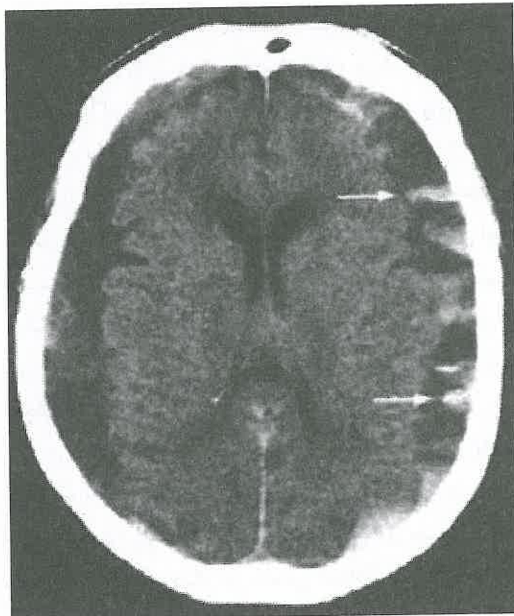


شکل ۴- ۴۵۷e هماتوم اپی‌دورال حاد. در سی‌تی‌اسکن بدون تزریق مادهٔ حاجب، دیده می‌شود سخت‌شامه‌ای که چسبندگی محکمی دارد، از تابل داخلی جمجمه جدا شده و خونریزی متمایز عدسی- شکل را ایجاد کرده است. هماتوم‌های اپیدورال معمولاً در اثر پاره شدن شریان مننژی میانی به‌دنبال شکستگی استخوان گیجگاهی ایجاد می‌گردند.

هماتوم ساب‌دورال مزمن (شکل ۵- ۴۵۷e)

سندرمی با ماهیت تحت‌حاد ناشی از هماتوم ساب‌دورال، چند روز یا چند هفته پس از آسیب رخ داده و با خواب‌آلودگی، سردرد، سردرگمی، یا همی‌پارزی خفیف همراه بوده و معمولاً در افراد مصرف‌کنندهٔ الکل یا سالمندان و اغلب فقط پس از یک ترومای جزئی یا ترومایی که بیمار از وقوع آن بی‌اطلاع است، رخ می‌دهد. در بررسی‌های تصویربرداری، هماتوم‌های ساب‌دورال مزمن به‌صورت لخته‌هایی هلالی بر روی تحدب یک یا هر دو نیمکره مشاهده می‌شوند (که شایع‌ترین محل آنها در ناحیهٔ پیشانی- گیجگاهی است) (شکل ۳- ۴۵۷e). سابقه‌ای از تروما ممکن است در ارتباط با هماتوم ساب‌دورال مزمن به‌دست آید یا نیاید؛ آسیب مربوطه ممکن است جزئی بوده و فراموش شده باشد (به‌ویژه در سالمندان و افراد دچار اختلالات انعقادی). سردرد، شایع بوده ولی یافتهٔ ثابتی نیست. از علایم دیگری که ممکن است چند هفته بعد ظاهر شوند می‌توان به آهسته شدن تفکر، تغییراتی مبهم در شخصیت، تشنج، یا همی‌پارزی خفیف اشاره کرد. شدت سردرد، نوسان داشته، که گاهی به‌دنبال تغییراتی در وضعیت قرارگیری سر رخ می‌دهد.

هماتوم‌های ساب‌دورال مزمن دوطرفه، سندرم‌های بالینی پیچیده‌ای را ایجاد کرده و نخستین تظاهرات بالینی آنها می‌توانند علایم سکتهٔ مغزی، تومور، مسمومیت با دارو یا مواد مخدر، افسردگی، یا نوعی بیماری همراه با دمانس (زوال ذهن) باشند. خواب‌آلودگی، بی‌توجهی، و گسستگی فکر، معمولاً بارزتر از نشانه‌های کانونی مانند همی‌پارزی هستند. به‌ندرت، هماتوم‌های مزمن سبب ایجاد دوره‌های کوتاهی از همی‌پارزی



شکل ۵- ۴۵۷e تصویر سی‌تی‌اسکن هماتوم‌های ساب‌دورال دوطرفهٔ مزمن در مراحل مختلف. تجمعات مورد نظر، به‌صورت هماتوم‌های حاد آغاز شده و پس از گذشت دوره‌ای که در طول آن، چگالی طبیعی داشتند و تشخیص آنها دشوار بود، چگالی کمتری در مقایسه با مغز مجاور خود پیدا کردند. در تجمعی که به‌تازگی در سمت چپ ایجاد شده (پیکان‌ها)، مناطقی دیده می‌شوند که جذب خون آنها شروع شده است.

یا آفازی می‌شوند که از حملات ایسکمیک گذرا غیرقابل افتراق هستند. بیمارانی که هماتوم‌های ساب‌دورال دوطرفهٔ آنها تشخیص داده نشده است، تحمل اندکی برای عمل جراحی، بیهوشی، و داروهایی دارند که دستگاه عصبی را تضعیف می‌کنند؛ خواب‌آلودگی یا سردرگمی تا دوره‌هایی طولانی پس از عمل جراحی باقی می‌مانند.

در سی‌تی‌اسکن بدون تزریق مادهٔ حاجب، توده‌ای با چگالی پایین بر روی تحدب نیمکرهٔ مربوطه دیده می‌شود (شکل ۵- ۴۵۷e). بین ۲ تا ۶ هفته پس از خونریزی اولیه، چگالی لخته همانند چگالی بافت مغز مجاور آن شده و ممکن است مشهود نباشد. بسیاری از هماتوم‌های ساب‌دورال که چندین هفته از آنها سپری شده است، حاوی مناطقی از خون مخلوط با مایع سروز هستند. هماتوم‌های مزمن دوطرفه ممکن است شناسایی نشوند، زیرا جابجایی بافت به‌سمت جانبی وجود ندارد؛ سی‌تی‌اسکن «هیپرنرمال» همراه با پُری شیارهای قشری و بطن‌های کوچک در یک بیمار مسن‌تر، بر وضعیت فوق‌الذکر دلالت دارد. با تزریق مادهٔ حاجب، جذب مادهٔ حاجب توسط کپسول فیبروز عروقی احاطه‌کنندهٔ تجمع مذکور دیده می‌شود. MRI می‌تواند به‌نحوی قابل اعتماد، هماتوم‌های تحت‌حاد و مزمن را شناسایی کند.

تحت نظر گرفتن بالینی همراه با تصویربرداری متوالی، رویکردی منطقی نسبت به بیماران دارای علایم انگشت‌شمار مانند سردرد به‌تنهایی، و نیز نسبت به بیماران دچار تجمعات ساب‌دورال مزمن کوچک به‌شمار می‌رود. برخی پزشکان به درمان هماتوم ساب‌دورال مزمن و دارای حداقل علایم با تجویز گلوکوکورتیکوئیدها علاقمند هستند، ولی تخلیه به‌روش جراحی در موارد بیشتری موفقیت‌آمیز است. غشاهای فیبروز که از سخت‌شامه نشأت می‌گیرند و تجمع مورد نظر را مانند کپسول دربرمی‌گیرند، باید خارج گردند تا از تجمع مکرر مایع پیشگیری به‌عمل آید. هماتوم‌های کوچک بازجذب شده، و تنها غشاهای سازمان‌دهنده باقی می‌مانند. در بررسی‌های تصویربرداری، افتراق هماتوم ساب‌دورال بسیار مزمن از هیگروم (که تجمع CSF ناشی از سوراخی در غشای عنکبوتیه‌ای قلمداد می‌شود) بسیار دشوار است.

سندرم‌های بالینی و درمان آسیب به سر

آسیب جزئی

بیماری که پس از آسیب جزئی سر، هشیاری‌اش را به‌مدت کوتاهی از دست داده و یا شوکه شده است، معمولاً ظرف مدت چند دقیقه هشیاری و توجه کامل خود را باز می‌یابد، ولی ممکن است از سردرد، گیجی، غش، تهوع، یک نوبت واحد استفراغ، مشکلاتی در تمرکز، یک دورهٔ کوتاه‌مدت فراموشی، یا تاری مختصر دید شکایت داشته باشد. این سندرم تیپیک تکان مغزی، پیش‌آگهی مطلوبی داشته و خطر بدتر شدن آن در آینده اندک است. کودکان، بسیار مستعد خواب‌آلودگی، استفراغ، و تحریک‌پذیری هستند؛ این علایم گاهی چندین ساعت پس از آسیب‌های مشخصاً جزئی ایجاد می‌گردند. سنکوپ وازوواگال که متعاقب آسیب رخ می‌دهد، می‌تواند نگرانی‌های بی‌موردی را پدید آورد. سردرد منتشر یا سردردی که در ناحیهٔ پیشانی حس می‌شود، در روزهای بعد شایع است. ماهیت این سردرد می‌تواند میگرنی (ضربان‌دار و در نیمی از جمجمه) یا مبهم و دوطرفه

باشد. پس از تحت نظر گرفتن بیمار دچار آسیب جزئی سر به‌مدت چند ساعت، می‌توان در صورت وجود همراه، وی را به منزل فرستاد، که در این صورت باید توسط یکی از دوستان یا اعضای خانواده به‌مدت یک روز تحت نظر قرار گیرد، و در ضمن باید دستورالعمل‌های کتبی به وی داده شود مبنی بر اینکه در صورت تشدید علایم، باید به بیمارستان باز گردد.

سردرد شدید دایمی و استفراغ مکرر چنانچه سطح هشیاری بیمار طبیعی بوده و هیچ‌گونه نشانهٔ نورولوژیک کانونی وجود نداشته باشد، معمولاً خوش‌خیم است، ولی سی‌تی‌اسکن باید گرفته شده بیمار به‌مدت طولانی‌تری تحت نظر قرار گیرد. تصمیم‌گیری برای انجام تست‌های تصویربرداری، به عوامل دیگری از جمله عوامل زیر نیز بستگی دارد: وجود نشانه‌های بالینی دال بر آنکه ضربهٔ مربوطه، شدید بوده است (مانند سردرگمی دایمی، هماتوم ماستوئید یا دور حدقهٔ چشم، استفراغ مکرر، شکستگی جمجمهٔ قابل لمس)؛ شدت سایر صدمات بدنی؛ و میزان مراقبتی که پیش‌بینی می‌شود بیمار پس از ترخیص دریافت خواهد کرد. نتایج دو مطالعه، نشان داده‌اند که سن بالاتر، حداقل دو نوبت استفراغ، یا مسمومیت هم‌زمان با الکل یا مواد مخدر، شاخص‌هایی حساس (ولی نه اختصاصی) برای خونریزی درون‌جمجمه‌ای هستند که انجام سی‌تی‌اسکن را توجیه می‌کنند. شاید بهتر باشد ضوابط آسان‌تری برای انجام سی‌تی‌اسکن در کودکان درنظر گرفته شوند، زیرا تعداد اندکی از آنها، حتی بدون از دست دادن سطح هشیاری، دچار ضایعات تروماتیک درون‌جمجمه‌ای خواهند شد، ولی با این رویه، کودکان در معرض پرتوتابی قرار خواهند گرفت.

تکان مغزی در ورزش در شرایط کنونی که داده‌های کافی وجود ندارد، رویکرد مبتنی بر عقل سلیم نسبت به تکان مغزی ناشی از ورزش، حکم می‌کند که ورزشکار بلافاصله از مسابقه خارج شده و حداقل تا چندین روز پس از آسیب جزئی (و تا دوره‌ای طولانی‌تر در صورت وجود آسیب‌های شدیدتر یا وجود علایم نورولوژیک مقاوم مانند سردرد و مشکلاتی در تمرکز) از انجام ورزش بپرهیزد. هیچ فردی نباید به محیط ورزش بازگردد، مگر آنکه تمامی علایم برطرف شده باشند و بیمار توسط پزشکی که در زمینهٔ درمان تکان مغزی دارای تجربه است، ارزیابی شده باشد. اگر مجوز بازگشت به محیط ورزشی از سوی این پزشک صادر شود، فرد ورزشکار می‌تواند برنامه‌ای با افزایش تدریجی فعالیت را آغاز کند. ورزشکاران کم‌سن و سال‌تر به‌ویژه ممکن است علایم مقاومی از تکان مغزی را تجربه کنند، و لذا بازگشت آهسته‌تر آنان به محیط ورزش می‌تواند اقدامی منطقی باشد. هدف از تدوین این دستورالعمل‌ها عبارت‌اند از پیشگیری از تشدید علایم؛ و پیشگیری از سندرم نادری به‌نام *سندرم ضربهٔ* دوم، که در آن تورم مغزی منتشر و کشنده، متعاقب آسیب جزئی دوم به سر ایجاد می‌شود.

در گذشته، کاهش عملکرد ذهنی در مشت‌زنان در اواخر دوران حرفه‌ای‌شان، *dementia pugilistica* نامیده می‌شد. شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند تکان‌های مغزی مکرر ناشی از ورزش‌های دیگر نیز با نوعی اختلال شناختی مشابه تأخیری و پیشرونده همراه هستند که عمدتاً در اثر رسوب پروتئین تائو در نورون‌های قشر مغز ایجاد می‌گردد. در مغز این بیماران، رسوب پروتئین تائو در لایه‌های قشری سطحی و به‌ویژه در اعماق شیارها در قشر قطعات پیشانی دیده می‌شود، که این الگو، *انسفالوپاتی تروماتیک مزمن* (CTE) نامیده می‌شود و کاملاً با سایر بیماری‌های اضمحلالی متفاوت است. CTE، مقوله‌ای است بسیار نویدبخش که مطالعات فراوانی بر روی آن انجام گرفته است. البته هنوز نقش آن (البته اگر واقعاً نقشی داشته باشد) در ایجاد پارکینسونیسم و دمانس در اواخر زندگی در ورزشکاران قبلی، سربازان قبلی، یا افراد دیگری که دچار آسیب‌های مکرر و تثبیت‌شدهٔ ناشی از تکان مغزی هستند، شناخته نشده است. **CTE در فصل ۴۴۴e نیز شرح داده شده است.**

آسیب با شدت متوسط

بیمارانی که کاملاً هشیار نبوده یا دچار سردرگمی پایدار، تغییرات رفتاری، گیجی مفرط، یا نشانه‌های نورولوژیک کانونی مانند همی‌پارزی هستند، باید در بیمارستان بستری شده و تصویربرداری مغزی از آنان انجام شود. معمولاً هماتوم یا کوفتگی مغزی مشاهده خواهد شد. سندرم‌های شایع عبارت‌اند از: (۱) دلیریوم همراه با عدم تمایل به معاینه شدن یا جابجا شدن، کلام زاید و ناسزا، و مقاومت در صورت آزرده شدن (کوفتگی‌های قطعهٔ گیجگاهی قدامی)؛ (۲) وضعیت ذهنی آرام،

بی‌علاقه، و آهسته (آبولیا) به‌صورت متناوب با تندخویی (کوفتگی‌های بخش قطبی پیشانی یا تحتانی پیشانی)؛ (۳) اختلال کانونی مانند آفازی یا همی‌پارزی خفیف (ناشی از هماتوم ساب‌دورال یا کوفتگی در بخش‌های محدب، یا با شیوع کمتر، شکافت شریان کاروتید)؛ (۴) سردرگمی و بی‌توجهی، عملکرد ضعیف در آزمایه‌های ذهنی ساده، و نوسان در تشخیص موقعیت (که با انواع متعددی از آسیب‌ها و از جمله آسیب‌های فوق‌الذکر و نیز کوفتگی‌های بخش میانی پیشانی و هماتوم ساب‌دورال بین دو نیمکره همراه است)؛ (۵) استفراغ مکرر، نیستاگموس، خواب‌آلودگی، و ناپایداری (کوفتگی لابیرنت، ولی گاهی نیز در اثر هماتوم ساب‌دورال حفرهٔ خلفی یا شکافت شریان مهره‌ای)؛ و (۶) دیابت بی‌مزه (آسیب به برجستگی میانی یا ساقهٔ هیپوفیز). آسیب‌هایی با این شدت، اغلب با عوارض ناشی از مسمومیت با الکل یا مواد مخدر نیز همراه هستند، و ممکن است آسیب بدون علامت بالینی به نخاع گردنی نیز وجود داشته باشد. آسیب‌های ناشی از انفجار اغلب با پارگی پرده‌های صماخ همراه هستند.

پس از خارج کردن هماتوم‌ها به‌روش جراحی، اکثر بیماران این دسته ظرف مدت چند هفته بهبود می‌یابند. در طول هفتهٔ نخست، وضعیت هشیاری، حافظه، و سایر عملکردهای شناختی غالباً نوسان داشته، و سرآسیمگی و خواب‌آلودگی شایع هستند. در اینجا نیز همانند بسیاری از انسفالوپاتی‌های دیگر، تغییرات رفتاری اغلب در هنگام شب بدتر شده، و می‌توان آنها را با دوزهای پایین داروهای ضد روان‌پریشی درمان کرد. اختلالات جزئی در توجه، هوش، خودکاری، و حافظه، ظرف مدت چند هفته تا چند ماه پس از آسیب و گاهی نیز به‌صورت ناگهانی، به وضعیت طبیعی بازمی‌گردند. مشکلات شناختی پایدار، در ادامه شرح داده خواهند شد.

آسیب شدید

بیمارانی که از لحظهٔ آسیب، به کوما می‌روند، نیازمند احیا و توجه نورولوژیک فوری هستند. پس از لوله‌گذاری (و با انجام مراقبت‌های لازم جهت بی‌حرکت کردن فقرات گردنی)، پزشک به ارزیابی عمق کوما، اندازه و واکنش‌پذیری مردمک‌ها، حرکت اندام‌ها، و پاسخ‌های بابنسکی می‌پردازد. به‌محض آنکه عملکردهای حیاتی بیمار اجازه دهند و پس از تهیهٔ رادیوگرافی از فقرات گردنی و سی‌تی‌اسکن، بیمار باید به واحد مراقبت‌های ویژه منتقل شود. هیپوکسی باید برطرف شده، و از نرمال سالین به‌جای آلبومین به‌عنوان مایع احیاکننده استفاده گردد. مشاهدهٔ هماتوم اپیدورال یا ساب‌دورال یا خونریزی درون‌جمجمه‌ای وسیع، معمولاً اندیکاسیونی برای عمل جراحی سریع و برداشتن فشار درون‌جمجمه‌ای در بیماری است که از سایر جهات، قابل نجات است. اندازه‌گیری ICP با استفاده از کاتتر بطنی یا ابزار مجهز به رشته‌های نوری جهت هدایت درمان، در بسیاری از مراکز انجام شده ولی سبب بهبود نتایج نهایی نشده است. محلول‌های وریدی هیپراُسمولار با رژیم‌های درمانی گوناگون جهت محدود کردن فشار درون‌جمجمه‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند. رویکرد ذاتاً جذابی که شامل برداشتن بخش‌هایی از جمجمه جهت برداشتن فشار از محتویات درون جمجمه است، تاکنون اثربخشی اثبات‌شده‌ای برای آسیب مغزی ناشی از تروما در پی نداشته است (هرچند در کاهش تورم متعاقب انفارکتوس مغزی مفید واقع شده است). پژوهشگران، استفاده از داروهای ضد صرع به‌صورت پیشگیرانه را توصیه کرده‌اند، ولی داده‌های اندکی برای تأیید نتایج آن وجود دارد. **درمان افزایش ICP که از ویژگی‌های شایع آسیب شدید به سر قلمداد می‌شود، در فصل ۳۳۰ شرح داده شده است.**

درجه‌بندی و پیش‌آگهی

پژوهشگران دریافته‌اند که در آسیب شدید به سر، برخی علایم بالینی شامل باز کردن چشم‌ها، پاسخ‌های حرکتی به اندام‌ها، و برون‌ده کلامی، عموماً می‌توانند نتیجهٔ نهایی را پیش‌بینی کنند. این سه پاسخ، با استفاده از مقیاس کومای گلاسکو ارزیابی می‌شوند؛ بدین منظور، امتیازی بین ۳ و ۱۵ به بیمار داده می‌شود **(جدول ۱- ۴۵۷e)**. بیش از ۸۵ درصد بیماران دارای امتیاز مجموع کمتر از ۵، ظرف مدت ۲۴ ساعت فوت می‌کنند. معهذا، شماری از بیماران دارای امتیازات کمی بالاتر، و از جمله شمار معدودی از بیماران فاقد پاسخ مردمک به نور، زنده می‌مانند، که این امر نشان می‌دهد در اکثر بیماران، در پیش گرفتن رویکرد اولیهٔ تهاجمی، قابل توجیه است. بیماران با سن کمتر از ۲۰ سال، و به‌ویژه کودکان، ممکن است پس از بروز نشانه‌های نورولوژیک وخیم، بهبود چشمگیری را تجربه کنند. در یک مطالعهٔ بزرگ بر روی آسیب شدید به سر، ۵۵ درصد از کودکان دارای فرجام مطلوبی پس از ۱ سال بودند، که این رقم

جدول ۱-۴۵۷e مقیاس کومای گلاسکو برای آسیب به سر

بازکردن چشم (E)		پاسخ کلامی (V)	
خودبه‌خود	۴	اشراف به موقعیت	۵
در پاسخ به صدای بلند	۳	سردرگم، گم‌گشته	۴
در پاسخ به درد	۲	کلمات نامناسب	۳
هیچ	۱	صداهای غیرقابل فهم	۲
		هیچ	۱
بهترین پاسخ حرکتی (M)			
اطاعت می‌کند	۶		
محل را تعیین می‌کند	۵		
پس می‌کشد (فلکسیون)	۴		
وضعیت فلکسیون غیرطبیعی	۳		
وضعیت اکستانسیون	۲		
هیچ	۱		

تذکر: امتیاز کوما = E+M+V. بیماران دارای امتیاز ۳ یا ۴، دارای ۸۵ درصد احتمال مرگ یا زنده ماندن در حالت نباتی هستند، درحالی‌که امتیازات بالاتر از ۱۱، بیانگر فقط ۱۰-۵ درصد احتمال مرگ یا حالت نباتی بوده و با ۸۵ درصد احتمال کم‌توانی متوسط یا بهبود مطلوب همراه هستند. امتیازات بینابینی، با احتمال بهبود متناسب هستند.

در بزرگسالان ۲۱ درصد بوده است. سن بالاتر، افزایش ICP، هیپوکسی یا هیپوتانسیون زودرس، مشاهدهٔ فشرده شدن ساقهٔ مغزی در سی‌تی‌اسکن یا MRI، و تأخیر در تخلیهٔ خونریزی‌های وسیع درون‌جمجمه‌ای، شاخص‌هایی دال بر پیش‌آگهی نامطلوب هستند.

سندرم پس از تکان مغزی

سندرم پس از تکان مغزی، بـه حالتی اشاره دارد کـه متعاقب آسیب جزئی به سر ایجاد شده و شامل ترکیبی از خستگی، گیجی، سردرد، و مشکلاتی در تمرکز است. این سندرم سبب تحریک خستگی و افسردگی همراه با اضطراب می‌شود. پژوهشگران با استناد بر نتایج به‌دست آمده از حیوانات آزمایشگاهی، این فرض را مطرح کرده‌اند که علت بروز علایم شناختی، ضایعات جزئی منجر به کنده شدن آکسون و یا تغییراتی بیوشیمیایی هستند که تاکنون شناخته نشده‌اند. در ترومای متوسط و شدید، تغییرات عصبی- روان‌شناختی مانند مشکلاتی در توجه و حافظه و سایر اختلالات شناختی بی‌تردید (و گاهی به‌میزان شدید) وجود خواهند داشت، ولی بسیاری از مشکلات شناسایی شده در تست‌های رسمی، بر عملکرد روزمره تأثیری ندارند. امتیازات به‌دست آمده در تست‌ها، معمولاً در طول ۶ ماه نخست پس از آسیب، به‌سرعت بهبود یافته و سپس تا چند سال با سرعتی کمتر بهبود می‌یابند.

درمان سندرم پس از تکان مغزی مستلزم شناسایی و درمان هر یک از مؤلفه‌های جداگانهٔ افسردگی، خواب‌آلودگی، اضطراب، سردرد پیوسته، و گیجی است. امروزه مشخص شده است که شرح دادن کامل مشکلاتی که ممکن است به‌دنبال تکان مغزی ایجاد شوند، سبب کاهش شکایات بعدی خواهد شد. در این میان باید دقت کرد تا از مصرف طولانی‌مدت داروهایی که وابستگی ایجاد می‌کنند، پرهیز شود. سردرد را در ابتدا می‌توان با تجویز استامینوفن و دوزهای پایین آمی‌تریپ‌تیلین درمان کرد. اگر مشکل اصلی، گیجی باشد، ورزش‌های دهلیزی (فصل ۲۸) و دوزهای پایین داروهای سرکوب‌گر دهلیزی مانند پرومتازین (فنرگان) ممکن است مفید واقع شوند. بیمارانی که پس از آسیب جزئی یا متوسط، دچار مشکلاتی در زمینهٔ حافظه یا آزمایه‌های شناختی پیچیده در محل کار هستند، باید اطمینان‌خاطر پیدا کنند که این مشکلات معمولاً ظرف مدت ۱۲-۶ ماه بهبود می‌یابند؛ ضمن آنکه می‌توان در این مدت، از حجم کار آنان کاست. برای تطبیق محیط کار با توانایی‌های بیمار و مستندسازی بهبود وی در گذر زمان، گاهی بهتر است تست‌های عصبی- روان‌شناختی متوالی و کمی گرفته شوند. هنوز مشخص نیست آیا تمرینات شناختی، با نتایج بهتری در مقایسه با استراحت و کاهش چالش‌های روانی همراه هستند یا خیر. افرادی که قبلاً پُر انرژی و انعطاف‌پذیر بوده‌اند، معمولاً بهترین بهبود را نیز تجربه خواهند کرد. در بیماران دچار علایم پایدار، احتمال تمارض یا طولانی‌شدن بیماری به‌دلیل جنبه‌های حقوقی وجود دارد.

۴۵۸ اسکلروز متعدد و سایر بیماری‌های میلین‌زدا

Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

اختلالات میلین‌زدا، بیماری‌های با واسطهٔ ایمنی هستند که وجه مشخصهٔ آنها عبارت است از تخریب میلین دستگاه عصبی مرکزی (CNS) به‌صورت ترجیحی. در این بیماری‌ها، دستگاه عصبی محیطی (PNS) در امان می‌ماند، و اکثر بیماران هیچ‌گونه شواهدی از بیماری سیستمیک همراه را نشان نمی‌دهند. اسکلروز متعدد، که شایع‌ترین بیماری در این دسته است، فقط پس از تروما در میان علل ایجاد کم‌توانی نورولوژیک که در اوایل تا اواسط دوران بزرگسالی آغاز می‌شود، در ردهٔ دوم قرار دارد.

اسکلروز متعدد

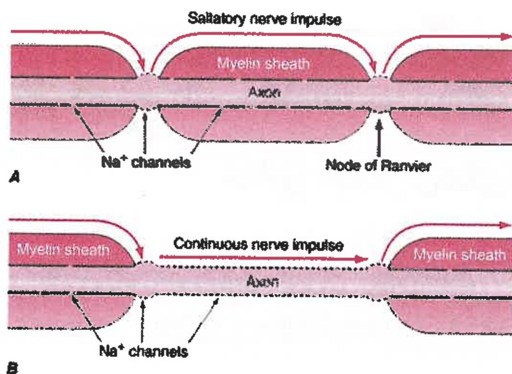
اسکلروز متعدد (MS) نوعی بیماری خود- ایمنی CNS است که وجوه مشخصهٔ آن عبارت‌اند از التهاب مزمن، میلین‌زدایی، گلیوز (تشکیل جوشگاه یا اسکار)، و از بین رفتن نورون‌ها؛ سیر این بیماری می‌تواند پیشرونده بوده یا با عود و فروکش همراه باشد. ضایعات MS معمولاً در زمان‌های مختلف و در محل‌های مختلفی از CNS ایجاد می‌شوند (بدین ترتیب، گفته می‌شود که MS از نظر زمانی و مکانی، پراکنده است). حدود ۳۵۰۰۰۰ نفر در ایالات متحده و ۲/۵ میلیون نفر در سرتاسر جهان به این بیماری مبتلا هستند. سیر بالینی MS می‌تواند بسیار متغیر باشد، به‌نحوی که گستره‌ای از یک بیماری خوش‌خیم تا یک بیماری به‌سرعت پیشرونده و ناتوان‌کننده که مستلزم سازگاری‌های فراوانی در سبک زندگی است را دربرمی‌گیرد.

روند بیماریزایی

پاتولوژی ضایعات جدید MS، با احاطه شدن بطن‌ها توسط سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای (عمدتاً سلول‌های T و ماکروفاژها) آغاز می‌شوند؛ این سلول‌ها، در مادهٔ سفید احاطه‌کننده نیز ارتشاح می‌یابند. در محل‌های التهاب، سد خونی- مغزی (BBB) مختل می‌شود، ولی برخلاف واسکولیت، دیوارهٔ رگ حفظ می‌شود. درگیری سیستم ایمنی هومورال نیز مشهود است؛ تعداد اندکی لنفوسیت B نیز در دستگاه عصبی ارتشاح می‌یابند، اتو- آنتی‌بادی‌های مختص به میلین در غلاف‌های میلین در حال اضمحلال وجود داشته، و کمپلمان فعال می‌شود. میلین‌زدایی، شاه‌علامت پاتولوژی بوده، و شواهدی از اضمحلال میلین در نخستین لحظات آسیب بافتی یافت می‌گردد. ویژگی بارز پلاک‌های MS آن است که **سلول‌های پیش‌ساز اُلیگودندروسیت** زنده باقی می‌مانند- و در بسیاری از ضایعات، حتی با تعداد بیشتری در مقایسه با بافت طبیعی وجود دارند- ولی این سلول‌ها نمی‌توانند تمایز یافته و به سلول‌های بالغ تولیدکنندهٔ میلین تبدیل شوند. در برخی ضایعات، اُلیگودندروسیت‌های زنده مانده یا آنهایی که از سلول‌های پیش‌ساز تمایز می‌یابند، آکسون‌های برهنهٔ زنده‌مانده را به‌طور ناقص و مجدداً میلینه می‌کنند، و پلاک‌هایی موسوم به *پلاک‌های سایه* را پدید می‌آورند. با پیشرفت این ضایعات، تکثیر آستروسیتی بارز (گلیوز) رخ می‌دهد. با گذشت زمان، ساختمان‌های لنفوسیتی نابجای شبیه به فولیکول که حاوی تجمعاتی از سلول‌های T و B بوده و شبیه به بافت لنفوئید ثانویه هستند، در مننژها و به‌ویژه روی شیارهای قشری عمقی و نیز فضاهای دور عروقی ظاهر می‌شوند. اگرچه سالم ماندن نسبی آکسون‌ها، نشانهٔ بارز MS است، ولی تخریب کامل یا ناکامل آکسون نیز می‌تواند رخ دهد، به‌ویژه در داخل ضایعات کاملاً التهابی. بنابراین، MS صرفاً بیماری میلین نبوده، و پاتولوژی نورونی امروزه بیش از پیش به عنوان مسبب اصلی کم‌توانی نورولوژیک برگشت‌ناپذیر مطرح می‌گردد. التهاب، میلین‌زدایی، و تشکیل پلاک نیز در قشر مغز دیده می‌شوند، و از بین رفتن قابل‌ملاحظهٔ آکسون‌ها که بیانگر مرگ نورون‌ها است، به‌نحوی گسترده وجود دارد (به‌ویژه در موارد پیشرفته) (به گفتار «اضمحلال عصبی» در ادامهٔ مطلب رجوع کنید).

فیزیولوژی هدایت عصبی در آکسون‌های میلین‌دار، به‌صورت جهشی رخ می‌دهد، به‌طوری که تکانهٔ عصبی از یک گرهٔ رانویه تا گرهٔ رانویهٔ دیگر پرش می‌کند، بدون آنکه غشای آکسونی زیر غلاف میلین واقع در بین گره‌ها، دپُلاریزه شود

(شکل ۱-۴۵۸). این روش سبب افزایش چشمگیر سرعت هدایت (حدود ۷۰ متر بر ثانیه) در مقایسه با سرعت هدایت پایین (حدود ۱ متر بر ثانیه) ناشی از انتشار پیوسته در عصب‌های بدون میلین می‌شود. اگر تکانهٔ عصبی نتوانی از قطعهٔ میلین‌زدایی شده عبور کند، هدایت متوقف می‌شود. این حالت می‌تواند هنگامی رخ دهد که غشای آکسون در حال استراحت، به‌دلیل آشکار شدن کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ که به‌طور طبیعی در زیر غلاف میلین مدفون شده‌اند، هیپرپلاریزه می‌شود. توقف گذرای هدایت، اغلب پس از رویداد میلین‌زدا و قبل از توزیع مجدد کانال‌های سدیمی (که اصولاً در محل گره‌ها فراوان هستند) در امتداد آکسون برهنه رخ می‌دهد (شکل ۱-۴۵۸). این توزیع مجدد، در نهایت، انتشار پیوستهٔ پتانسیل‌های عمل عصبی از طریق قطعهٔ میلین‌زدایی‌شده را امکان‌پذیر می‌سازد. توقف هدایت ممکن است ناقص بوده، و فقط تکانه‌های با فرکانس بالا (ولی نه تکانه‌های با فرکانس پایین) را تحت تأثیر قرار دهد. فزایش دمای بدن یا تغییرات متابولیک، می‌توانند تغییراتی را در توقف هدایت ایجاد کرده و ممکن است بتوانند نوسانات بالینی ایجاد شده (که از ساعتی تا ساعت دیگر تغییر کرده یا به‌دنبال تب یا ورزش رخ می‌دهند) را توجیه کنند. هنگامی که قطعات میلین‌زدایی شدهٔ غشای آکسونی، مجدداً سازمان‌دهی می‌شوند تا انتشار پیوستهٔ (آهستهٔ) تکانهٔ عصبی را حمایت کنند، سرعت هدایت نیز کاهش می‌یابد.



شکل ۱-۴۵۸ **هدایت عصبی در آکسون‌های میلین‌دار و میلین‌زدایی شده.** *A*. هدایت عصبی جهشی در آکسون‌های میلین‌دار، در اثر پرش تکانهٔ عصبی از یک گرهٔ رانویه تا گرهٔ رانویهٔ دیگر رخ می‌دهد. کانال‌های سدیمی (که به‌صورت فواصلی در میان خط سیاه توپُر نشان داده شده‌اند)، در محل گره‌ها تجمع یافته‌اند که محل دپلاریزاسیون آکسونی است. *B*. پس از میلین‌زدایی، کانال‌های سدیمی بیشتری مجدداً و در امتداد خود آکسون توزیع می‌یابند و بدین ترتیب، انتشار پیوستهٔ پتانسیل عمل عصبی را به‌رغم عدم وجود میلین، امکان‌پذیر می‌سازند.

اپیدمیولوژی

میزان شیوع MS در زنان، حدوداً سه برابر مردان است. سن شروع معمولاً بین ۲۰ تا ۴۰ سال (و در مردان کمی دیرتر از زنان) است، ولی این بیماری می‌تواند در سرتاسر دوران زندگی تظاهر کند. حدود ۱۰ درصد موارد، قبل از سن ۱۸ سالگی آغاز می‌شوند، و درصد اندکی از موارد نیز قبل از سن ۱۰ سالگی آغاز می‌گردند.

شیب‌های جغرافیایی، مکرراً در MS مشاهده شده‌اند، و بالاترین میزان شیوع شناخته شدهٔ MS (معادل ۲۵۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر) در جزایر اورکنی در شمال اسکاتلند دیده شده است. در سایر مناطق معتدل (مانند شمال آمریکای شمالی، شمال اروپا، جنوب استرالیا، و جنوب زلاند نو)، میزان شیوع MS معادل ۰/۲-۰/۱ درصد است. در نقطهٔ مقابل، در مناطق گرمسیری (مانند آسیا، نواحی استوایی آفریقا، و خاور میانه)، میزان شیوع اغلب ۱۰ تا ۲۰ برابر کمتر است.

در طول پنجاه سال گذشته، میزان شیوع MS به‌طور ثابت (و چشمگیر) در چندین منطقهٔ جهان افزایش یافته است، که احتمالاً بیانگر تأثیر نوعی تغییر زیست‌محیطی است. به‌علاوه، این حقیقت که چنین افزایشی عمدتاً (یا منحصراً) در زنان رخ داده است، نشان می‌دهد که زنان پاسخ‌دهی بیشتری نسبت به این تغییر زیست‌محیطی دارند.

عوامل خطرساز کاملاً قطعی MS عبارت‌اند از کمبود ویتامین D، مواجهه با ویروس اپشتین- بار (EBV) پس از اوایل دوران کودکی، و مصرف سیگار.

کمبود ویتامین D با افزایش خطر ابتلا به MS همراه بوده، و داده‌های موجود حکایت از آن دارند که ادامهٔ این کمبود می‌تواند فعالیت MS را پس از آغاز آن نیز افزایش دهد. اثرات تنظیم‌کنندگی ایمنی ویتامین D می‌تواند این ارتباطات آشکار را توجیه کند. تماس پوست با پرتوهای ماورای بنفش B (UVB) نور خورشید، برای بیوسنتز ویتامین D ضروری بوده، و این تولید درون‌زاد، مهم‌ترین منبع ویتامین D در اکثر افراد است؛ رژیم غذایی غنی از ماهی چرب، منبع دیگر ویتامین D به‌شمار

می‌رود. در عرض‌های جغرافیایی بالا، میزان پرتوهای UVB که به سطح زمین می‌رسد، اغلب ناکافی بوده (به‌ویژه در طول ماه‌های فصل زمستان) و در نتیجه، پایین بودن سطح ویتامین D در مناطق معتدل شایع است. اقدام رایج در این زمینه، همانا پرهیز از مواجههٔ مستقیم با نور خورشید و استفادهٔ گسترده از ضد آفتاب است که (با SPF [عامل محافظت از خورشید] معادل ۱۵) از ورود ۹۴ درصد پرتوهای UVB پیشگیری می‌کند؛ لذا انتظار می‌رود که این اقدام سبب تشدید هرگونه کمبود ویتامین D در سطح جمعیت شود.

نتایج مطالعات متعدد اپیدمیولوژیک و آزمایشگاهی، وجود شواهدی از اینکه عفونت EBV در گذشتهٔ دور، در ایجاد MS نقش دارد را تأیید می‌کنند. بالاتر بودن خطر ابتلا به منونوکلئوز عفونی (همراه با عفونت نسبتاً دیررس با EBV) و بالاتر بودن عیار آنتی‌بادی تولید شده برعلیه آنتی‌ژن هسته‌ای EBV دیررس، مکرراً با خطر ابتلا به MS همراه بوده‌اند، هرچند که نقش علیتی برای EBV هنوز به‌اثبات نرسیده است.

سابقهٔ مصرف سیگار نیز با خطر ابتلا به MS همراه بوده است. نکتهٔ جالب آن است که در یک مورد MS در حیوان آزمایشگاهی، مشخص گردید که ریه، یک محل مهم برای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T مسئول میلین‌زدایی با سازوکار خود- ایمنی بوده است.

داده‌های اخیر به‌دست آمده از حیوانات آزمایشگاهی مبتلا به MS، این نکته را نیز نشان داده‌اند که بالا بودن سطح سدیم در رژیم غذایی سبب فعال‌سازی لنفوسیت‌های T خود- واکنش‌گر بیماریزا می‌شود؛ این یافته نشان می‌دهد مصرف رژیم غذایی پُرنمک که امروزه در کشورهای غربی به‌طور گسترده دیده می‌شود، ممکن است یکی از دلایل توجیه‌کنندهٔ افزایش میزان شیوع MS باشد که در سال‌های اخیر مشاهده شده است.

ملاحظات ژنتیک



سفیدپوستان ذاتاً در معرض خطر بالاتری در مقایسه با آفریقایی‌ها یا آسیایی‌ها از نظر ابتلا به MS قرار دارند (حتی اگر در محیط یکسانی اقامت داشته باشند). MS در برخی خانواده‌ها تجمیع می‌یابد، و مطالعات انجام شده بر روی فرزندخوانده‌ها، برادر- خواهرهای ناتنی، و همسران، نشان می‌دهد که تجمیع خانوادگی، در اثر عوامل ژنتیک رخ می‌دهد، و نه عوامل زیست‌محیطی (جدول ۱-۴۵۸).

جدول ۱-۴۵۸	خطر ایجاد اسکلروز متعدد (MS)
۱ در ۳	چنانچه دوقلوی همسان، به MS مبتلا باشد
۱ در ۱۵	چنانچه دوقلوی غیر همسان، به MS مبتلا باشد
۱ در ۲۵	چنانچه خواهر یا برادر، به MS مبتلا باشد
۱ در ۵۰	چنانچه یکی از والدین یا خواهر یا برادر ناتنی، به MS مبتلا باشد
۱ در ۱۰۰	چنانچه یکی از زاده‌های خاله/ عمه/ دایی/ عمو، به MS مبتلا باشد
۱ در ۱۰۰۰	چنانچه همسر، به MS مبتلا باشد
۱ در ۱۰۰۰	چنانچه هیچ‌کس در خانواده، به MS مبتلا نباشد

حساسیت به MS، پلی‌ژنیک بوده، و هر ژن نقش نسبتاً اندکی در خطر کلی ایفا می‌کند. قوی‌ترین سیگنال حساسیت در مطالعات ژنومی، بیانگر نقش ژن HLA-DRB1 در ناحیهٔ کلاس II از مجموعهٔ سازگاری بافتی اصلی (MHC) بوده، و این ارتباط، حدود ۱۰ درصد از خطر ابتلا به این بیماری را تشکیل می‌دهد. این ارتباط HLA، که نخستین بار چند دهه قبل شرح داده شد، حکایت از آن دارد که MS اصولاً نوعی بیماری خود- ایمنی مختص به آنتی‌ژن است. مطالعات انجام شده بر روی ارتباطات کل ژنوم امروزه به شناسایی حدود ۱۱۰ واریانت حساسیت MS دیگر منجر شده، که هر یک به‌تنهایی، فقط تأثیر اندکی بر روی خطر ابتلا به MS دارد. اکثر این ژن‌های مرتبط با MS، نقش‌هایی شناخته‌شده در دستگاه ایمنی تطابقی برعهده دارند، مانند ژن‌های مربوط به گیرندهٔ اینترلوکین (IL)- ۷ (CD127)، گیرندهٔ IL-2 (CD25)، و نوعی مولکول هم‌تحریکی سلول T به‌نام LFA-3 (CD58)؛ برخی از واریانت‌ها، علاوه بر حساسیت نسبت به MS، بر حساسیت نسبت به سایر بیماری‌های خود- ایمنی نیز تأثیر می‌گذارند. البته واریانت‌هایی که تاکنون شناسایی شده‌اند، فاقد اختصاصیت و حساسیت برای MS هستند؛ لذا اینها در حال حاضر برای تشخیص این بیماری یا پیش‌بینی سیر آن در آینده مفید نیستند.

ایمونولوژی اساس مفاهیم کنونی در روند بیماریزایی MS، نوعی پاسخ خود- ایمنی است که برعلیه یکی از اجزای تشکیل‌دهندهٔ میلین CNS و احتمالاً سایر عناصر عصبی ارائه می‌شود.

لنفوسیت‌های T خود- واکنش‌گر پروتئین پایهٔ میلین (MBP)، که نوعی پروتئین درون‌سلولی است که در متراکم شدن میلین نقش دارد، نوعی آنتی‌ژن مهم سلول T در انسفالومیلیت آلرژیک تجربی، یک حیوان آزمایشگاهی، و احتمالاً در MS انسان است. سلول‌های T واکنش‌گر به MBP فعال‌شده، در خون، مایع مغزی- نخاعی (CSF)، و در داخل ضایعات MS شناسایی شده‌اند. از این گذشته، *DRB1*15:01* می‌تواند بر این پاسخ خود- ایمنی تأثیر گذارد، زیرا با تمایل بیشتری به قطعه‌ای از MBP (شامل اسیدهای آمینهٔ ۸۹ تا ۹۶) متصل شده، و پاسخ‌های سلول T نسبت به این پروتئین خودی را تحریک می‌کند. احتمالاً دو جمعیت مختلف از سلول‌های T پیش‌التهابی، واسطهٔ خود- ایمنی در MS هستند. سلول‌های T کمکی نوع ۱ (T_H1) که اینترفرون گاما (IFN-γ) تولید می‌کنند، یکی از جمعیت‌های عامل مهم بوده، و پژوهشگران اخیراً نیز نقشی را برای سلول‌های T_H17 کاملاً پیش‌التهابی قائل شده‌اند. سلول‌های T_H17، توسط عامل رشد تغییرشکل‌دهندهٔ بتا (TGF-β) و IL-6 القا شده و توسط IL-21 و IL-23 تقویت می‌شوند. سلول‌های T_H17، و سطح سیتوکین مرتبط با آنها یعنی IL-17، در ضایعات MS و نیز در گردش خون افراد مبتلا به MS فعال افزایش می‌یابند. بالا بودن سطح IL-17 در گردش خون می‌تواند نشانگری از سیر شدیدتر MS نیز باشد. سیتوکین‌های T_H1، و از جمله IL-2، عامل نکروز تومور آلفا (TNF-α)، و IFN-γ نیز نقش‌های مهمی را در فعال‌سازی و حفظ پاسخ‌های خود- ایمنی برعهده دارند، و TNF-α و IFN-γ ممکن است مستقیماً سبب آسیب اُلیگودندروسیت‌ها یا غشای میلین شوند.

خود- ایمنی هومورال به‌نظر می‌رسد فعال‌سازی سلول B و پاسخ‌های آنتی‌بادی نیز برای ایجاد کامل ضایعات میلین‌زدا (خواه در MS حیوانات آزمایشگاهی و خواه در MS انسان) ضروری باشند. در ضایعات MS، در ساختمان‌های شبه فولیکولی لنفوئید واقع در پرده‌های منتژ پوشانندهٔ قشر مغز، و در CSF، جمعیت‌هایی از پلاسماسل‌ها و سلول‌های B خاطره‌ای فعال شده و دارای مواجههٔ قبلی با آنتی‌ژن وجود دارند که به‌لحاظ دودمانی، محدود هستند. جمعیت‌های دودمانی مشابه یا یکسانی در هر بخش یافت می‌شوند، که نشان می‌دهد در بیماری MS، پاسخ سلول B کاملاً متمرکزی به‌صورت موضعی در CNS رخ می‌دهد. اتوآنتی‌بادی‌های مختص به میلین، که برخی علیه نوعی پروتئین میلینی خارج‌سلولی به‌نام گلیکوپروتئین اُلیگودندروسیت میلین (MOG) تولید می‌شوند، در پلاک‌های MS و به‌صورت متصل به بقایای میلین وزیکوله شناسایی شده‌اند. در CSF، افزایش سطوح آنتی‌بادی‌های اُلیگوکلونال و ایمونوگلوبولین‌هایی که به‌صورت موضعی ساخته شده و از پلاسما سل‌ها و سلول‌های B دارای محدودیت دودمانی در CNS مشتق گردیده‌اند نیز وجه مشخصهٔ MS هستند. الگوی نواربندی اُلیگوکلونال، منحصر به فرد بوده و تلاش برای شناسایی هدف این آنتی‌بادی‌ها عمدتاً ناموفق بوده است.

عوامل برانگیزاننده بررسی‌های متوالی با استفاده از MRI در مراحل ابتدایی MS عودکننده- فروکش‌کننده نشان می‌دهند که حملات بیماری التهابی کانونی، با فراوانی به‌مراتب بیشتری در مقایسه با فراوانی موارد عود رخ می‌دهند. بنابراین، در مراحل ابتدایی بیماری MS، بخش عمدهٔ فعالیت بیماری به‌لحاظ بالینی بی‌سر و صدا است. اگرچه عوامل برانگیزانندهٔ این حملات، ناشناخته هستند، ولی ممکن است شباهت مولکولی بین عوامل محیطی (احتمالاً عوامل بیماریزا) و آنتی‌ژن‌های میلینی فعال‌کنندهٔ سلول‌هال T بیماریزا، در این میان نقش داشته باشد **(فصل ۳۷۷e)**.

اضمحلال عصبی آسیب به آکسون، در تمامی ضایعات MS که به‌تازگی ایجاد شده باشند، رخ می‌دهد، و تخریب تجمعی آکسونی، یک علت مهم برای ناتوانی نورولوژیک برگشت‌ناپذیر در MS قلمداد می‌گردد. در بیماران دچار پاراپارزی پیشرفتهٔ ناشی از MS، تا ۷۰ درصد آکسون‌ها در مسیرهای قشری- نخاعی جانبی (یعنی مسیرهای حرکتی) از بین می‌روند، و بررسی‌های طولی انجام شده با MRI نشان می‌دهند که در ضایعات تثبیت‌شده و غیرفعال نیز تخریب آکسونی پیشرونده وجود دارد. میلین‌زدایی می‌تواند سبب کاهش حمایت تغذیه‌ای از آکسون‌ها، توزیع مجدد کانال‌های یونی، و از بین رفتن ثبات در پتانسیل‌های غشایی و پتانسیل عمل شود. بنابراین، تحریک میلین‌سازی مجدد، همچنان یک هدف درمانی مهم قلمداد می‌شود.

در MS پیشرونده، یک پرسش بی‌پاسخ کلیدی آن است

که آیا فرآیند اضمحلال عصبی اصلی، عمدتاً در قشر مغز رخ می‌دهد یا در مادهٔ سفید، یا در تلفیقی از این دو محل. همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، ارتشاح سلول‌های B و T عمدتاً در موارد MS پیشرونده بارز هستند، و این «فولیکول‌های لنفوئیدی» با فعال‌سازی میکروگلیالی زمینه‌ای، پلاک‌های مادهٔ خاکستری، و از بین رفتن نورون‌های قشری مرتبط می‌باشند. ضایعات مادهٔ سفید نیز ممکن است در ایجاد MS پیشروندهٔ دیررس نقش داشته باشند؛ پلاک‌های غیرفعال اغلب در بخش مرکزی فاقد حالت التهابی بوده، ولی در بخش‌های کناره‌ای آنها می‌توان میکروگلیا و ماکروفاژها و شواهدی از آسیب آکسونی فعلی را مشاهده کرد. این خود نشان می‌دهد که حتی در مزمن‌ترین موارد نیز ممکن است نوعی آکسونوپاتی مداوم وجود داشته باشد که احتمالاً به‌صورت متحدالمرکز گسترش می‌یابد. به‌علاوه، ممکن است التهابی منتشر با شدت پایین نیز در مناطق وسیعی از مادهٔ سفید وجود داشته باشد، که با کاهش رنگ میلین و آسیب آکسونی همراه است («مادهٔ سفید کثیف»). یک ویژگی دیگر MS پیشرونده آن است که التهاب در اغلب موارد بدون گسیختگی هم‌زمان سد خونی- مغزی وجود دارد؛ همین ویژگی احتمالاً می‌تواند شکست آن دسته از درمان‌های ایمونولوژیک را توجیه کند که قادر نیستند از سد خونی- مغزی عبور کرده و فوایدی را برای بیماران دچار MS پیشرونده داشته باشند.

شواهد و مدارک موجود، نقش داشتن یکی از سازوکارهای زیر یا به‌احتمال بیشتر، چند مورد از آنها را در ایجاد MS پیشرونده تأیید می‌کنند. از بین رفتن آکسون و نورون ممکن است در اثر سمیت تحریکی با واسطهٔ گلوتامات، آسیب اکسیداتیو، تجمع آهن، و/ یا نارسایی میتوکندریایی (چه به‌عنوان پیامد آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد و چه در اثر تجمیع موارد حذف در DNA میتوکندریایی) رخ دهد.

تظاهرات بالینی

آغاز MS می‌تواند ناگهانی یا تدریجی باشد. علایم نیز ممکن است شدید بوده یا چنان جزئی به‌نظر برسند که بیمار تا چند ماه یا چند سال به پزشک مراجعه نکند. در حقیقت در کالبدشکافی و برخلاف انتظار، حدود ۰/۱ درصد از افرادی که در طول زندگی بدون علامت بوده‌اند، شواهدی آسیب‌شناختی از MS را نشان خواهند داد. به‌همین ترتیب، امروزه MRIای که به‌دلیل دیگری

جدول ۲-۴۵۸ علایم ابتدایی MS

علامت	درصد موارد	علامت	درصد موارد
اختلال حسی	۳۷	لرمیت	۳
نوریت اُپتیک	۳۶	درد	۳
ضعف	۳۵	دمانس (زوال ذهن)	۲
پارستزی	۲۴	اختلال بینایی	۲
دوبینی	۱۵	فلج صورت	۱
آتاکسی	۱۱	ناتوانی جنسی	۱
سرگیجه	۶	میوکیمی	۱
حملات ناگهانی	۴	صرع	۱
مثانه	۴	سقوط	۱

تهیه شده باشد می‌تواند شواهدی از MS بدون علامت را نشان دهد. علایم MS بسیار متغیر بوده و به محل و شدت ضایعات در CNS بستگی دارند **(جدول ۲-۴۵۸)**. در معاینه، اغلب شواهدی از اختلال عملکرد نورولوژیک و اغلب در نقاط بدون علامت یافت می‌شود. برای مثال، بیمار ممکن است با علایمی در یک اندام تحتانی مراجعه کرده، ولی نشانه‌های مربوطه در هر دو اندام تحتانی مشاهده شوند.

ضعف اندام‌ها می‌تواند به‌صورت‌های زیر تظاهر کند: از بین رفتن قدرت، سرعت، یا چابکی؛ خستگی؛ یا اختلال در راه‌رفتن. ضعف ناشی از فعالیت، از علایم مشخصهٔ MS است. این ضعف از نوع نورون حرکتی فوقانی بوده **(فصل ۳۰)** و معمولاً با سایر نشانه‌های هرمی مانند اسپاستیسیته، هیپررفلکسی، و نشانه‌های بابنسکی همراه است. اگر ضایعهٔ MS، رشته‌های آوران موجود در نخاع را از بین ببرد، گهگاه ممکن است رفلکس تاندونی از بین برود (که در این صورت شبیه به ضایعهٔ نورون حرکتی تحتانی خواهد بود) **(شکل ۲-۳۰ را ببینید)**.

اسپاستیسیته **(فصل ۳۰)** در بسیاری از موارد با اسپاسم‌های عضلانی خودبخود و ناشی از حرکت همراه است. بیش از ۳۰ درصد بیماران مبتلا به MS، دچار اسپاستیسیتهٔ متوسط تا شدید به‌ویژه در اندام‌های تحتانی هستند؛ که اغلب با اسپاسم‌های دردناکی همراه است که تحرک، فعالیت شغلی، یا مراقبت از خویشتن را مختل می‌سازند. گهگاه، اسپاستیسیته به

حمایت از وزن بدن در حین تحرک کمک می‌کند، و در چنین مواردی، درمان اسپاستیسیته ممکن است در عمل، به‌زیان بیمار باشد تا به‌نفع وی.

نوریت اُپتیک (ON) به‌صورت کاهش حدت بینایی، تاری دید، یا کاهش قدرت درک رنگ (اشباع‌زدایی) در میدان مرکزی دید تظاهر می‌کند. این علایم می‌توانند خفیف بوده یا به‌سمت اختلال بینایی شدید پیشرفت کنند. از بین رفتن کامل قدرت درک نور به‌ندرت رخ می‌دهد. علایم بینایی معمولاً تک‌چشمی بوده ولی ممکن است دوطرفه نیز باشند. درد دور حدقهٔ چشم (که با حرکت چشم تشدید می‌شود) اغلب پیش از اختلال بینایی یا همراه با آن وجود دارد. اختلال آوران مردمک **(فصل ۳۹)** معمولاً وجود دارد. معاینهٔ ته چشم ممکن است طبیعی بوده یا تورم دیسک بینایی (پاپیلیت) را نشان دهد. رنگ‌پریدگی دیسک بینایی (آتروفی اُپتیک) به‌طور شایع پس از ON دیده می‌شود. یووئیت ناشایع بوده و باید تشخیص‌های احتمالی دیگری مانند سارکوم یا لنفوم را مطرح سازد.

تاری دید در MS می‌تواند در اثر ON یا دوبینی (دیپلوپی) ایجاد شود؛ اگر علامت بیمار در هنگام پوشاندن هر یک از دو چشم برطرف شود، علت آن دوبینی است.

دوبینی می‌تواند در اثر اُفتالموپلژی بین‌هسته‌ای (INO) یا در اثر فلج عصب ششم جمجمه‌ای (و به‌ندرت، عصب سوم یا چهارم) ایجاد شود. INO عبارت است از مختل شدن عملکرد نزدیک‌کنندهٔ یک چشم در اثر ضایعه‌ای در دستهٔ طولی میانی هم‌ان‌سمت **(فصل‌های ۴۱e و ۴۲)**. در اغلب موارد، نیستاگموس بارزی در چشم دورکننده دیده می‌شود که با انحراف مورب مختصری نیز همراه است. INO دوطرفه، به‌ویژه بر MS دلالت دارد. از سایر اختلالات شایع نگاه‌کردن که در MS دیده می‌شوند می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: (۱) فلج در نگاه افقی، (۲) سندرم «یک و نیم» (فلج در نگاه افقی به‌علاوهٔ INO)، و (۳) نیستاگموس پاندولی اکتسابی.

علایم حسی، متنوع بوده و شامل هر دو مقولهٔ پارستزی (مانند حس مورمور شدن، گزگز، راه رفتن حشرات بر روی بدن، «سوزن–سوزن‌شدن»، یا سوزش دردناک) و هیپستزی (کاهش حس، کرخی، یا احساس «مردگی») هستند. حس‌های ناخوشایند (احساس اینکه بخش‌هایی از بدن متورم یا مرطوب یا خام یا محکم در چیزی پیچیده شده‌اند) نیز شایع می‌باشند. اختلال حسی تنه و اندام‌های تحتانی در زیر یک خط افقی (تراز حسی) نشان می‌دهد که خاستگاه این اختلال حسی، نخاع است. این اختلال اغلب با حس فشار شدید نوار مانند به‌دور تنه همراه است. درد، از علایم شایع MS است که از سوی بیش از ۵۰ درصد بیماران تجربه می‌شود. درد می‌تواند در هر جایی از بدن رخ داده و با گذشت زمان محل آن می‌تواند تغییر کند.

آتاکسی معمولاً به‌صورت لرزش‌های مخچه‌ای تظاهر می‌کند **(فصل ۴۵۰)**. آتاکسی ممکن است سر و تنه یا صدای کلام را نیز درگیر ساخته و دیس‌آرتری مخچه‌ای مشخصی را ایجاد کند (کلام پویشی).

اختلال عملکرد مثانه در بیش از ۹۰ درصد از بیماران MS وجود داشته و در یک‌سوم از بیماران، این اختلال سبب ایجاد دوره‌هایی از بی‌اختیاری را هفته‌ای یک‌بار یا حتی بیشتر می‌شود. در حین تخلیهٔ طبیعی ادرار، شل شدن اسفنکتر مثانه (با عصب‌رسانی آلفا– آدرنرژیک) با انقباض عضلهٔ دتروسور در دیوارهٔ مثانه هماهنگ می‌شود (عصب‌رسانی کولینرژیک موسکارینی). *هیپررفلکسی دتروسور*، که ناشی از اختلال در مهار فوق‌قطعه‌ای است، سبب تکرر ادرار، فوریت ادراری، شب‌ادراری، و تخلیهٔ کنترل‌نشدهٔ مثانه می‌شود. *دیس‌سینرژی اسفنکتر دتروسور* ناشی از مختل شدن هم‌زمان‌سازی بین عضلات اسفنکتر و دتروسور، سبب بروز مشکلاتی در آغاز و/ یا توقف جریان ادرار شده و به درنگ ادراری، احتباس ادرار، بی‌اختیاری سرریزی، و عفونت راجعه می‌انجامد.

یبوست در بیش از ۳۰ درصد بیماران رخ می‌دهد. فوریت مدفوعی یا *بی‌اختیاری مدفوع* شیوع کمتری داشته (کمتر از ۱۵ درصد) ولی می‌تواند فرد را به‌لحاظ اجتماعی ناتوان سازد.

اختلال عملکرد شناختی می‌تواند شامل اختلال حافظه؛ اختلال در توجه؛ مشکلاتی در عملکرد اجرایی، حافظه، و حل مسئله؛ کند شدن پردازش اطلاعات؛ و مشکلاتی در رفتن از یک آزمایهٔ شناختی به آزمایهٔ شناختی دیگر باشد. پژوهشگران زمانی معتقد بودند که سرخوشی (خُلق افزایش یافته)، مشخصهٔ MS است، ولی در عمل ناشایع بوده، و در کمتر از ۲۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد. اختلال عملکرد شناختی به‌حدی که برای مختل کردن فعالیت‌های زندگی روزمره کافی باشد، نادر است.

افسردگی، که از سوی تقریباً نیمی از بیماران تجربه می‌شود، می‌تواند واکنشی، درون‌زاد، یا بخشی از خود بیماری بوده و می‌تواند در ایجاد خستگی نقش داشته باشد.

خستگی **(فصل ۳۹)** از سوی ۹۰ درصد بیماران تجربه

می‌شود؛ این علامت، شایع‌ترین علت کم‌توانی مرتبط با شغل در MS است. افزایش دمای محیط، افسردگی، صرف نیروی غیرعادی برای انجام فعالیت‌های پایهٔ زندگی روزمره، یا اختلالات خواب (مثلاً در اثر بیدار شدن‌های مکرر شب‌هنگام برای تخلیهٔ ادرار) می‌توانند سبب تشدید خستگی شوند.

اختلال عملکرد جنسی می‌تواند به‌صورت کاهش شهوت، اختلال در حس تناسلی، ناتوانی جنسی در مردان، و کاهش لغزندگی واژن یا اسپاسم‌های نزدیک‌کننده در زنان تظاهر کند.

ضعف صورت ناشی از وجود ضایعه‌ای در پل مغزی می‌تواند به فلج بل نهان‌زاد شبیه باشد (فصل ۴۵۵). ضعف صورت در MS برخلاف فلج بل، معمولاً با از بین رفتن حس چشایی در همان سمت یا درد پشت گوش همراه نیست.

سرگیجه می‌تواند به‌صورت ناگهانی و در اثر ضایعهٔ ساقهٔ مغزی ظاهر شده و به لابیرنتیت حاد شبیه باشد (فصل ۲۸).

کاهش شنوایی (فصل ۴۳) نیز می‌تواند در MS رخ دهد، ولی ناشایع است.

علایم کمکی

حساسیت به گرما، به علایم نورولوژیکی اشاره دارد که در اثر افزایش دمای مرکزی بدن ایجاد می‌شوند. برای مثال، تاری دید یک‌طرفه می‌تواند در حین استحمام با دوش آب گرم یا فعالیت جسمانی رخ دهد (*علامت آتهوف*). تشدید موقت علایم MS نیز گاهی به‌صورت چشمگیر در حین بیماری‌های تب‌دار رخ می‌دهد (به مبحث «حملات حاد دوره‌های میلین‌زدای ابتدایی» در ادامهٔ مطلب رجوع کنید). این نوع علایم ناشی از گرما، احتمالاً در اثر توقف گذرای هدایت ایجاد می‌شوند.

علامت لرمیت، نوعی حس شبیه به شوک الکتریکی (معمولاً در اثر خم‌کردن گردن یا سایر حرکات آن) است که از پشت به‌سمت پایین و به‌داخل اندام‌های تحتانی انتشار می‌یابد. این حس به‌ندرت به‌داخل اندام‌های فوقانی نیز انتشار می‌یابد؛ این علامت معمولاً خود- محدود بوده ولی ممکن است تا چندین سال تداوم یابد. علامت لِرمیت می‌تواند در سایر اختلالات نخاع گردنی (مانند اسپوندیلوز گردنی) نیز دیده شود.

وجوه افتراق *علایم حمله‌ای*، طول مدت کوتاه (۱۰ ثانیه تا ۲ دقیقه)، فرکانس بالا (۴۰-۵ دوره در روز)، فقدان هر گونه تغییر در سطح هشیاری یا تغییر در الکتروانسفالوگرام زمینه‌ای در حین حملات، و سیر خود- محدود (که معمولاً چند هفته تا چند ماه به‌طول می‌انجامند). این علایم ممکن است در اثر هیپرونتیلاسیون یا حرکت ایجاد شوند. از میان این سندرم‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: علامت لرمیت؛ انقباضات تونیک اندام‌ها، صورت، یا تنه (تشنج‌های تونیک)؛ آتاکسی و دیس‌آرتری حمله‌ای؛ اختلالات حسی حمله‌ای؛ و چندین سندرم دیگر که ویژگی‌های آنها کاملاً شناسایی نشده است. علایم حمله‌ای احتمالاً در اثر تخلیه‌های خودبه‌خود ایجاد می‌شوند که از لبهٔ پلاک‌های میلین‌زدایی شده نشأت گرفته و تا مسیرهای مادهٔ سفید مجاور گسترش می‌یابند.

اگر ضایعهٔ میلین‌زدا، منطقهٔ ورودی (یا خروجی) ریشه، عصب پنجم، هفتم، و نهم جمجمه‌ای را درگیر سازد، به‌ترتیب *نورالژی سه‌قلو، اسپاسم نیمهٔ صورت*، و *نورالژی زبانی- حلقی* ایجاد خواهد شد (فصل ۴۵۵). نورالژی سه‌قلو (تیک دولوره) نوعی درد صورت نافذ و بسیار کوتاه‌مدت است که اغلب در اثر درون‌دادی آوران از صورت یا دندان‌ها ایجاد می‌شود. اکثر موارد نورالژی سه‌قلو، ارتباطی با MS ندارند؛ مع‌هذا، ویژگی‌های غیرمعمول مانند آغاز قبل از سن ۵۰ سالگی، علایم دوطرفه، اختلال حسی عینی، یا درد غیر حمله‌ای باید احتمال اینکه ممکن است علت آن MS باشد را در ذهن مطرح سازد.

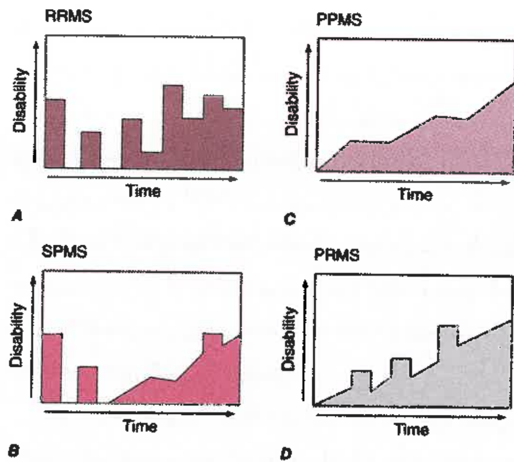
میوکیمی صورت شامل انقباضات متناوب و سریع دایمی عضلات صورت (به‌ویژه بخش تحتانی عضلهٔ حلقوی چشم) یا انقباضی است که به‌آهستگی در سرتاسر صورت گسترش می‌یابد؛ و از ضایعات مسیرهای قشری- بولبار یا سیر عصب صورت در ساقهٔ مغزی نشأت می‌گیرد.

سیر بیماری

چهار نوع بالینی MS وجود دارد (شکل ۲-۴۵۸):

۱. *MS با عود و فروکش* (RRMS) که ۸۵ درصد از موارد MS را در آغاز تشکیل داده و وجه مشخصهٔ آن عبارت است از حملاتی متمایز که معمولاً طرف مدت چند روز تا چند هفته (و به‌ندرت ظرف مدت چند ساعت) ایجاد می‌شوند. در حملات ابتدایی، اغلب بهبود چشمگیر یا کامل ظرف چند هفته تا چند ماه مشاهده می‌شود، ولی با ادامهٔ حملات در طول زمان، بهبود نیز ممکن است کمتر مشهود باشد (شکل ۲A-۴۵۸). در حدفاصل بین حملات، بیماران به لحاظ نورولوژیک پایدار هستند.

۲. *MS پیشروندهٔ ثانویه* (SPMS) همواره به‌صورت RRMS



شکل ۲- ۴۵۸ سیر بالینی اسکلروز متعدد (MS). *A*. MS با عود و فروکش (RRMS). *B*. MS پیشروندهٔ ثانویه (SPMS). *C*. MS پیشروندهٔ اولیه (PPMS). *D*. MS پیشرونده/ عودکننده (PRMS).

آغاز می‌شود **(شکل ۲B-۴۵۸)**؛ معهذا در نقطه‌ای از زمان، سیر بالینی به‌نحوی تغییر می‌کند که بیمار، کاهش پیوسته‌ای را در عملکرد تجربه می‌کند که ارتباطی با حملات حاد (که ممکن است در حین مرحلهٔ پیشرونده، ادامه یافته یا متوقف شوند) ندارد. میزان کم‌توانی نورولوژیک ثابت ناشی از SPMS، بیشتر از RRMS است. در بیمار مبتلا به RRMS، خطر ابتلا به SPMS حدود ۲ درصد در هر سال است، بدین معنی که اکثریت قریب به اتفاق موارد RRMS سرانجام به SPMS تبدیل می‌شوند. به نظر می‌رسد SPMS مرحلهٔ دیررس همان بیماری زمینه‌ای RRMS باشد.

۳. *MS پیشروندهٔ اولیه* (PPMS) حدود ۱۵ درصد از موارد را تشکیل می‌دهد. این بیماران، حمله‌ای را تجربه نمی‌کنند، ولی فقط دچار کاهش پیوستهٔ عملکرد از هنگام آغاز بیماری می‌شوند **(شکل ۲C-۴۵۸)**. توزیع جنسیتی این نوع در مقایسه با RRMS یکنواخت‌تر بوده، بیماری در سال‌های دیرتری از زندگی آغاز می‌شود (با میانگین سنی حدود ۴۰ سالگی) و کم‌توانی ناشی از آن نیز سریع‌تر رخ می‌دهد (حداقل نسبت به آغاز نخستین علامت بالینی). به‌رغم وجود این تفاوت‌ها، به‌نظر می‌رسد PPMS بیانگر همان بیماری زمینه‌ای RRMS باشد.

۴. *MS پیشرونده/ عودکننده* (PRMS) با PPMS و SPMS هم‌پوشانی داشته و حدود ۵ درصد از بیماران MS را مبتلا می‌سازد. این بیماران نیز همانند بیماران مبتلا به PPMS، بدتر شدن پیوسته‌ای را در وضعیت خود از هنگام آغاز بیماری تجربه می‌کنند؛ معهذا، آنان همانند بیماران دچار SPMS، حملاتی گاه و بی‌گاه را تجربه می‌نمایند که بر سیر پیشرونده‌شان سوار می‌شود **(شکل ۲D-۴۵۸)**.

تشخیص

هیچ‌گونه تست تشخیصی قطعی برای MS وجود ندارد. معیارهای تشخیصی برای MS قطعی به‌لحاظ بالینی، شامل ثبت حداقل دو دوره علایم و حداقل دو نشانه هستند که بیانگر وجود پاتولوژی در مسیرهای غیر مجاور به‌لحاظ آناتومیک در مادهٔ سفید CNS باشند **(جدول ۳-۴۵۸)**. این علایم باید بیش از ۲۴ ساعت به‌طول انجامیده و به‌صورت دوره‌های متمایزی رخ دهند که حداقل ۱ ماه از یکدیگر فاصله داشته باشد. در بیمارانی که در معاینهٔ نورولوژیک، فقط دارای یک نشانه از دو نشانهٔ لازم هستند، نشانهٔ دوم را می‌توان با نتایج غیرطبیعی در تست‌هایی مانند MRI یا پتانسیل‌های برانگیخته (EPها) ثبت کرد. به‌همین ترتیب، در جدیدترین طرح تشخیصی، رویداد بالینی دوم (از نظر زمانی) را می‌توان صرفاً با استفاده از یافته‌های MRI تأیید کرد، که شامل ایجاد ضایعات کانونی جدید در مادهٔ سفید در MRI یا وجود هم‌زمان یک ضایعهٔ جذب‌کنندهٔ مادهٔ حاجب و یک ضایعهٔ غیر جاذب مادهٔ حاجب در محلی بدون علامت هستند. در بیمارانی که سیرشان از زمان شروع، به مدت حداقل ۶ ماه حالت پیشرونده داشته و هیچ‌گونه عودی بر روی آن سوار نشده باشد، می‌توان از ثبت سنتز IgG درون‌تکال برای تأیید تشخیص PPMS استفاده کرد.

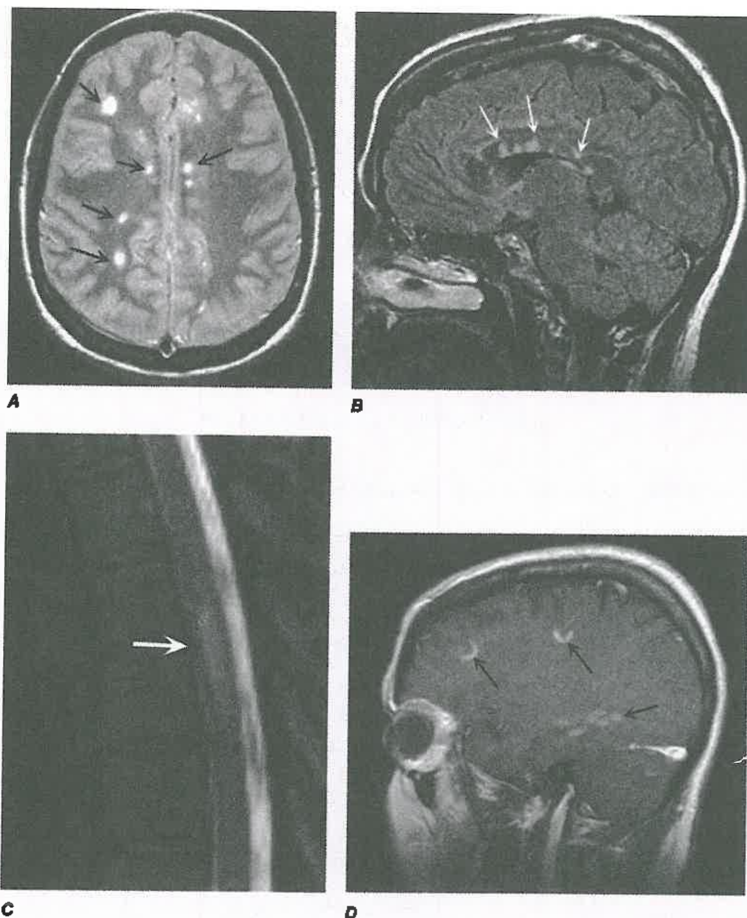
تست‌های تشخیصی

تصویربرداری با تشدید مغناطیسی MRI، تحولی را در تشخیص و درمان MS ایجاد کرده است **(شکل ۳-۴۵۸)**؛ اختلالات مشخصهٔ این بیماری در بیش از ۹۵ درصد از بیماران یافت می‌شوند، هرچند که بیش از ۹۰ درصد ضایعات مشاهده شده در MRI، بدون علامت هستند. افزایش نفوذپذیری عروقی ناشی از تخریب BBB، با نشت گادولینیوم (Gd) وریدی

جدول ۳-۴۵۸ معیارهای تشخیصی اسکلروز متعدد (MS)

تظاهر بالینی	داده‌های اضافی مورد نیاز برای تشخیص MS
۲ حمله یا بیشتر؛ شواهد بالینی عینی از حداقل ۲ ضایعه یا شواهد بالینی عینی از ۱ ضایعه به‌همراه شواهد منطقی در شرح حال دال بر وجود یک حملهٔ قبلی	هیچ
۲ حمله یا بیشتر؛ شواهد بالینی عینی از ۱ ضایعه	پراکندگی مکانی، که به یکی از دو صورت زیر نشان داده می‌شود: • حداقل یک ضایعهٔ T2 در MRI در حداقل ۲ ناحیه از ۴ ناحیهٔ متداول MS در CNS (اطراف بطنی، مجاور قشری، زیر چادرینه‌ای، یا نخاعی) یا • انتظار برای یک حملهٔ بالینی دیگر که بیانگر نقطهٔ متفاوتی در CNS باشد
۱ حمله؛ شواهد بالینی عینی از حداقل ۲ ضایعه	پراکندگی زمانی، که به یکی از سه صورت زیر نشان داده می‌شود: • وجود همزمان ضایعات بدون علامت و جاذب گادولینیوم و غیر جاذب گادولینیوم در هر زمان یا • یک یا چند ضایعهٔ جدید T2 و/ یا جاذب گادولینیوم در MRI پیگیری، صرف‌نظر از ارتباط زمانی آن با اسکن مبنا یا • انتظار برای حملهٔ بالینی دوم
۱ حمله؛ شواهد بالینی عینی از ۱ ضایعه (سندرم مجزای بالینی)	پراکندگی مکانی و زمانی، که به صورت زیر نشان داده می‌شود: برای پراکندگی مکانی • حداقل یک ضایعهٔ T2 در حداقل ۲ ناحیه از ۴ ناحیهٔ متداول MS در CNS (اطراف بطنی، مجاور قشری، زیر چادرینه‌ای، یا نخاعی) یا • انتظار برای یک حملهٔ بالینی دیگر که بیانگر نقطهٔ متفاوتی در CNS باشد و برای پراکندگی زمانی: • وجود همزمان ضایعات بدون علامت و جاذب گادولینیوم و غیر جاذب گادولینیوم در هر زمان یا • یک یا چند ضایعهٔ جدید T2 و/ یا جاذب گادولینیوم در MRI پیگیری، صرف‌نظر از ارتباط زمانی آن با اسکن مبنا یا • انتظار برای حملهٔ بالینی دوم
پیشرفت نورولوژیک تدریجی که بیانگر MS باشد (PPMS)	۱ سال پیشرفت بیماری (که به‌صورت گذشته‌نگر یا آینده‌نگر تعیین شده باشد) به‌علاوهٔ ۲ معیار از ۳ معیار زیر: شواهدی از پراکندگی مکانی در مغز، بر اساس وجود حداقل یک ضایعهٔ T2 در نواحی متداول MS یعنی طراف بطنی، مجاور قشری، یا زیر چادرینه‌ای شواهدی از پراکندگی مکانی در نخاع و بر اساس وجود حداقل ۲ ضایعهٔ T2 در نخاع CSF مثبت (شواهد تمرکز ایزوالکتریک از نوارهای اُلیگوکلونال و/ یا افزایش شاخص IgG)

علایم اختصاری: CSF، مایع مغزی- نخاعی؛ PPMS، اسکلروز متعدد پیشروندهٔ اولیه.



شکل ۳- ۴۵۸ **یافته‌های MRI در اسکلروز متعدد (MS).** *A* تصویر پژواک نخست محوری از توالی T2، اختلالات سیگنال روشن و متعددی را در مادهٔ سفید نشان می‌دهد که تیپیک MS هستند. *B* تصویر ساژیتال (سهمی) تهیه شده به‌روش T2 و بازیابی معکوس با جریان مایع (FLAIR) که در آن، سیگنال بالای مایع مغزی- نخاعی (CSF) سرکوب شده است. CSF تاریک به‌نظر رسیده، درحالی‌که مناطق دارای ادم مغزی یا میلین‌زدایی، سیگنال بالایی را نشان می‌دهند، چنانکه در اینجا در جسم پینه‌ای (*پیکان‌ها*) دیده می‌شود. ضایعات موجود در بخش قدامی جسم پینه‌ای، در MS شایع بوده و در بیماری عروقی نادر هستند. *C* تصویر پژواکی با چرخش سریع به‌روش T2 سهمی از نخاع سینه‌ای، وجود یک ضایعهٔ دوکی‌شکل با شدت سیگنال بالا را در بخش سینه‌ای میانی از نخاع نشان می‌دهد. *D* تصویر T1 سهمی تهیه شده پس از تجویز DTPA گادولینیوم وریدی، مناطقی کانونی از مختل شدن سد خونی- مغزی را نشان می‌دهد که به‌صورت نواحی دارای شدت سیگنال بالا شناسایی می‌شود (*پیکان‌ها*).

به‌داخل پارانشیم مشخص می‌شود. این نشت، در همان مراحل ابتدایی ایجاد ضایعهٔ MS رخ داده و به‌عنوان نشانگر مفیدی برای التهاب عمل می‌کند. جذب Gd معمولاً تا حدود ۱ ماه ادامه می‌یابد، و پلاک MS برجای مانده، تا مدت زمان نامحدودی به‌صورت منطقه‌ای کانونی از افزایش شدت (یک ضایعه) در تصاویر تهیه شده به‌روش چرخشی- پژواکی (روش T2) و تصاویر تهیه شده به‌روش چگالی پروتون قابل مشاهده باقی می‌ماند. ضایعات مربوطه اغلب عمود بر سطح بطن قرار داشته، و با الگوی پاتولوژیک میلین‌زدایی اطراف وریدی (انگشتان داوسون) مطابقت دارند. این ضایعات، چند- کانونی بوده و در مغز، ساقهٔ مغزی، و نخاع یافت می‌شوند. ضایعات بزرگ‌تر از ۶ میلی‌متر که در جسم پینه‌ای، مادهٔ سفید دور بطنی،

ساقهٔ مغزی، مخچه، یا نخاع یافت می‌شوند، به‌ویژه برای تشخیص مفید هستند. در جدول ۳–۴۵۸، معیارهای کنونی استفاده از MRI در تشخیص MS نشان داده شده‌اند.

هم حجم کل اختلال سیگنال به‌روش T2 («بار بیماری») و هم معیارهای آتروفی مغزی، ارتباطی معنی‌دار (هرچند ضعیف) را با کم‌توانی بالینی نشان می‌دهند. حدود یک‌سوم ضایعات T2، در تصویربرداری به‌روش T1، به‌صورت ضایعاتی با کاهش چگالی (سوراخ‌های سیاه‌رنگ) دیده می‌شوند. سوراخ‌های سیاه ممکن است نشانگر از بین رفتن آکسون و میلین‌زدایی برگشت‌ناپذیر باشند، هرچند حتی همین معیار نیز به زمان‌بندی تهیهٔ تصاویر بستگی دارد (برای مثال، اکثر ضایعات T2 حاد جذب‌کنندهٔ گادولینیوم، در T1 تیره دیده می‌شوند).

روش‌های جدیدتر MRI مانند تصویربرداری با نسبت انتقال مغناطیس‌زایی (MTR) و تصویربرداری اسپکتروسکوپیک با تشدید مغناطیسی پروتون (MRSI) ممکن است بتوانند در نهایت به‌عنوان نشانگرهای نیابتی از کم‌توانی بالینی عمل نمایند. MRSI می‌تواند میزان کمی مولکول‌هایی مانند *ان*–استیل آسپارتات را تعیین کند، که خود از نشانگرهای یکپارچگی آکسون است، و MRT نیز ممکن است بتواند میلین‌زدایی را از ادم افتراق دهد.

پتانسیل‌های برانگیخته

با انجام تست‌های EP، می‌توان عملکرد را در مسیرهای آوران (بینایی، شنوایی، و پیکری–حسی) یا وابران (حرکتی) CNS ارزیابی کرد. در پتانسیل‌های برانگیخته، از میانگین‌گیری رایانه‌ای برای اندازه‌گیری پتانسیل‌های الکتریکی CNS برانگیخته‌شده از طریق تحریک مکرر برخی عصب‌های محیطی خاص یا تحریک مکرر مغز استفاده می‌شود. این تست‌ها، بیشترین اطلاعات را هنگامی فراهم می‌آورند که مسیرهای تحت مطالعه، به‌لحاظ بالینی درگیر نباشند. برای مثال، در بیمار مبتلا به نوعی سندرم نخاعی با عود و فروکش که با اختلالات حسی در اندام‌های تحتانی همراه است، غیر طبیعی بودن EP پیکری– حسی به‌دنبال تحریک عصب درشت‌نئی خلفی، اطلاعات اندکی فراهم می‌آید. در نقطهٔ مقابل، غیر طبیعی بودن EP بینایی در چنین شرایطی، تشخیص MS قطعی (به‌لحاظ بالینی) را امکان‌پذیر می‌سازد (جدول ۳–۴۵۸). اختلالاتی در یک یا چند تست EP، در ۹۰–۸۰ درصد بیماران مبتلا به MS دیده می‌شوند. اختلالات EP، مختص به MS نبوده، هرچند تأخیر چشمگیری در طول مدت یکی از مؤلفه‌های خاص EP (در مقابل کاهش دامنه یا تغییر در شکل موج)، بیانگر میلین‌زدایی است.

مایع مغزی– نخاعی

اختلالات CSF مشاهده شده در MS عبارت‌اند از پلئوسیتوز سلول تک‌هسته‌ای و افزایش سطح IgG ساخته شده در داخل کیسهٔ تکال. میزان کل پروتئین CSF معمولاً طبیعی است. با استفاده از فرمول‌های مختلف، می‌توان IgG ساخته در داخل کیسهٔ تکال را از IgGای که ممکن است به‌صورت نافعال و از سرم وارد CNS شده باشد، افتراق داد. یکی از این فرمول‌ها که شاخص CSF IgG نامیده می‌شود، نسبت IgG به آلبومین موجود در CSF تقسیم بر همان نسبت در سرم را بیان می‌کند. برای تعیین میزان سنتز IgG، از اندازه‌گیری آلبومین و IgG سرم و CSF برای محاسبهٔ میزان ساخت IgG در داخل CNS استفاده می‌شود. اندازه‌گیری نوارهای اُلیگوکلونال (OCBها) توسط الکتروفورز ژل آگاروز در CSF نیز می‌تواند تولید IgG در داخل کیسهٔ تکال را ارزیابی کند. در بیش از ۷۵ درصد از بیماران مبتلا به MS، دو یا چند OCB متمایز که در نمونهٔ همزمان سرمی وجود ندارند یافت می‌شوند. OCBها ممکن است در آغاز بیماری MS وجود نداشته باشند، و در برخی بیماران نیز ممکن است تعداد نوارها با گذشت زمان افزایش یابند.

پلئوسیتوز خفیف CSF (بیش از ۵ سلول در هر میکرولیتر) در قریب به ۲۵ درصد موارد وجود دارد (به‌ویژه در بیماران جوان مبتلا به RRMS). پلئوسیتوز بیش از ۷۵ سلول در هر میکرولیتر، وجود لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر، یا غلظت پروتئین بالاتر از ۱ گرم بر لیتر (بیش از ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در CSF باید این نگرانی را ایجاد کند که بیمار ممکن است به MS مبتلا نباشد.

تشخیص افتراقی

هیچ تست یا نشانهٔ بالینی، تشخیص MS را مسجل نمی‌سازد. تشخیص MS در بزرگسالان جوان مبتلا به علایم دارای عود و فروکش که مناطق مختلفی از مادهٔ سفید CNS را درگیر می‌سازند، به‌سهولت داده می‌شود. البته احتمال یک تشخیص دیگر را باید همواره مد نظر داشت (جدول ۴–۴۵۸)، به‌ویژه در ۵ حالت زیر: (۱) علایم منحصراً در حفرهٔ خلفی، پیوستگاه

جدول ۴-۴۵۸ اختلالاتی که می‌توانند اسکلروز متعدد (MS) را تقلید کنند

انسفالومیلیت منتشر حاد (ADEM)
سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید
بیماری بهجت
آرتریوپاتی مغزی اتوزومی غالب، انفارکتوس‌های زیر قشری، و لکوانسفالوپاتی (کاداسیل)
لُکودیستروفی‌های مادرزادی (مانند آدرنولُکودیستروفی، لُکودیستروفی متاکروماتیک)
عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)
نوروپاتی اُپتیک ایسکمیک (آرتریتی و غیر آرتریتی)
بیماری لایم
انسفالوپاتی میتوکندریایی همراه با اسیدوز لاکتیک و سکتهٔ مغزی (MELAS)
نئوپلاسم‌ها (مانند لنفوم، گلیوم، منتزیوم)
سارکوئید
سندرم شوگرن
سکتهٔ مغزی و بیماری عروقی مغزی ایسکمیک
لوپوس اریتماتوی سیستمیک و اختلالات عروقی کلاژنی مربوطه
پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری (عفونت با HTLV-1/2)
ناهنجاری‌های عروقی (به‌ویژه فیستول‌های شریانی- وریدی سخت‌شامه‌ای)
واسکولیت (اولیهٔ CNS یا غیره)
کمبود ویتامین B_{12}

علامت اختصاری: HTLV، ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی.

جمجمه به گردن، یا نخاع قرار دارند؛ (۲) سن بیمار کمتر از ۱۵ سال یا بالاتر از ۶۰ سال است؛ (۳) سیر بالینی از همان آغاز بیماری، پیشرونده است؛ (۴) بیمار هیچ‌گاه علایم مثانه، حسی، یا بینایی را تجربه نکرده است؛ یا (۵) یافته‌های آزمایشگاهی (مانند MRI، CSF، یا EPها) غیر معمول هستند. به‌همین ترتیب، وجود علایم ناشایع یا نادر در MS (مانند آفازی، پارکینسونیسم، کُره، دمانس مجزا، آتروفی شدید عضلانی، نوروپاتی محیطی، از دست رفتن هشیاری به‌صورت دوره‌ای، تب، سردرد، تشنج، یا کوما) باید نگرانی دربارهٔ احتمال مطرح بودن تشخیص دیگری را در دل ایجاد کند. در بیماران دچار آغاز سریع یا انفجاری (همانند سکتهٔ مغزی) یا دچار علایم تهاجمی و یافته‌های طبیعی در معاینهٔ نورولوژیک نیز مطرح کردن این تشخیص دشوار خواهد بود. به‌ندرت، تورم و التهاب شدید می‌تواند سبب ایجاد ضایعه‌ای شود که تومور اولیه یا متاستاتیک را تقلید می‌کند. در عصر حاضر، اختلالاتی که بیش از همه ممکن است به اشتباه MS تشخیص داده شوند عبارت‌اند از نورومیلیت اُپتیکا (ادامهٔ مطلب را ببینید)، سارکوئید، اختلالات عروقی (از جمله سندرم آنتی‌فسفولیپید و واسکولیت)، و به‌ندرت، لنفوم CNS. بسته به هر وضعیت بالینی، تست‌های اختصاصی لازم برای رد تشخیص‌های دیگر، متفاوت خواهند بود؛ معهذا، سرعت رسوب گلبول قرمز، سطح سرمی ویتامین B_{12}، ANA، و آنتی‌بادی ترپونمایی باید احتمالاً در تمامی بیماران مشکوک به MS بررسی شوند.

پیش‌آگهی

اکثر بیماران دچار MS مشهود به‌لحاظ بالینی، سرانجام کم‌توانی نورولوژیک پیشرونده را تجربه خواهند کرد. در مطالعات قدیمی‌تری که عمدتاً پیش از قابلیت دسترسی گسترده به درمان‌های تعدیل‌کنندهٔ بیماری برای MS انجام شده بودند، تنها ۲۰ درصد بیماران با گذشت ۱۵ سال پس از آغاز بیماری، فاقد محدودیت عملکردی بودند، و بین یک سوم تا نیمی از آنان به‌سمت SPMS پیشرفت می‌کرده و برای سرپا ماندن نیاز به کمک داشتند؛ به‌علاوه، با گذشت ۲۵ سال از آغاز بیماری، حدود ۸۰ درصد بیماران مبتلا به MS به این سطح از کم‌توانی می‌رسیدند. به‌نظر می‌رسد در سالیان اخیر، پیش‌آگهی بلندمدت برای MS درمان نشده، بهبود یافته باشد، که یکی از دلایل آن می‌تواند ابداع درمان‌هایی برای شکل عودکنندهٔ زودهنگام این بیماری باشد. اگرچه تعیین پیش‌آگهی این بیماری در هر فرد، دشوار است، ولی برخی علایم خاص بالینی، به‌نفع پیش‌آگهی مطلوب‌تری هستند. این علایم عبارت‌اند از: ON یا علایم حسی در آغاز بیماری؛ کمتر از دو مورد عود در نخستین سال ابتلا به بیماری؛ و حداقل اختلال پس از گذشت ۵ سال. در نقطهٔ مقابل، بیماران دچار آتاکسی تنه، لرزش اقدامی، علایم هرمی، یا سیر پیشروندهٔ بیماری به‌احتمال بیشتری ممکن است دچار کم‌توانی شوند. بیماران دارای سیر مطلوب بلندمدت ممکن است در طول سالیان نخست بیماری، دچار ضایعات MRI کمتری شده باشند و برعکس. نکتهٔ مهم آن است که برخی بیماران دچار MS به حالت خوش‌خیمی از MS مبتلا بوده و هیچ‌گاه دچار کم‌توانی نورولوژیک نمی‌شوند. پژوهشگران معتقدند احتمال ابتلا به MS خوش‌خیم، کمتر از ۲۰ درصد

باشد. بیماران دچار MS خوش‌خیم که ۱۵ سال از آغاز بیماری آنها سپری شده و نتایج معاینات نورولوژیک در آنها کاملاً طبیعی است، احتمالاً همان سیر خوش‌خیم را حفظ خواهند کرد.

در بیمارانی که نخستین رویداد میلین‌زدای خود را تجربه می‌کنند (یعنی به سندرم مجزای بالینی مبتلا هستند)، MRI مغز می‌تواند اطلاعاتی در زمینهٔ پیش‌آگهی را فراهم آورد. در صورت وجود حداقل سه ضایعهٔ تیپیک به‌روش T2، خطر ابتلا به MS پس از گذشت ۲۰ سال، حدود ۸۰ درصد است. در نقطهٔ مقابل، اگر نتیجهٔ MRI مغزی طبیعی باشد، احتمال ابتلا به MS کمتر از ۲۰ درصد است. به‌همین ترتیب، وجود حداقل دو ضایعهٔ جذب‌کنندهٔ گادولینیوم در حالت مبنا، و نیز ظهور ضایعات جدید T2 یا جذب جدید گادولینیوم پس از گذشت حداقل سه ماه از حملهٔ اولیه، کاملاً پیش‌بینی‌کنندهٔ ابتلا به MS در آینده است.

مرگ و میر به‌عنوان پیامد مستقیم بیماری MS، ناشایع است، هرچند برآورد شده که بقای ۲۵ ساله، تنها ۸۵ درصد میزان مورد انتظار است. مرگ می‌تواند در حین حملهٔ حاد MS رخ دهد، هرچند که بسیار نادر است. مرگ در اثر یکی از عوارض MS (مانند پنومونی در فرد زمین‌گیر) شایع‌تر است. مرگ ممکن است در اثر خودکشی نیز رخ دهد. به‌نظر می‌رسد درمان زودهنگام تعدیل‌کنندهٔ بیماری، سبب کاهش این میزان مرگ و میر بیش از حد شود.

تأثیر بارداری بیماران باردار دچار MS، در طول دوران بارداری حملات کمتری در مقایسه با آنچه انتظار می‌رود را تجربه می‌کنند (به‌ویژه در سه‌ماههٔ آخر)، ولی در سه ماه نخست پس از زایمان، حملات بیشتری در مقایسه با آنچه انتظار می‌رود را تجربه خواهند کرد. اگر کل دورهٔ بارداری یک‌ساله در نظر گرفته شود (یعنی ۹ ماه بارداری به‌علاوهٔ ۳ ماه پس از زایمان)، سیر کلی بیماری بدون تغییر خواهد بود. لذا، تصمیم‌گیری دربارهٔ باردار شدن باید بر اساس ۳ مورد زیر انجام گیرد: (۱) وضعیت فیزیکی مادر، (۲) توانایی وی برای مراقبت از فرزند، و (۳) در دسترس بودن حمایت‌های اجتماعی. درمان تعدیل‌کنندهٔ بیماری معمولاً در طول دوران بارداری قطع می‌شود، هرچند که به‌نظر می‌رسد خطر واقعی ناشی از مصرف اینترفرون‌ها و گلاتیرامر استات (ادامهٔ مطلب را ببینید) اندک باشد.

درمان اسکلروز متعدد

درمان MS را می‌توان به چند دسته تقسیم کرد: (۱) درمان حملات حاد، (۲) درمان با ترکیبات تعدیل‌کنندهٔ بیماری که سبب کاهش فعالیت زیستی MS می‌شوند، و (۳) درمان علامتی. درمان‌هایی که سبب میلین‌سازی مجدد یا ترمیم عصبی شوند، هم‌اکنون وجود نداشته، ولی پژوهشگران هم‌اکنون فعالانه سرگرم تحقیق بر روی چندین رویکرد نویدبخش هستند.

امتیاز وضعیت کم‌توانی گسترده (EDSS) یک سنجهٔ رایج برای اختلال نورولوژیک در MS است (جدول ۵-۴۵۸). اکثر بیماران دارای امتیازات EDSS کمتر از ۳/۵، دچار RRMS بوده، به‌صورت طبیعی راه می‌روند، و معمولاً فاقد کم‌توانی هستند؛ در نقطهٔ مقابل، بیماران دارای امتیازات EDSS بیشتر از ۵/۵، دچار MS پیشرونده (SPMS یا PPMS) بوده، دچار اختلال در راه‌رفتن بوده، و معمولاً دچار کم‌توانی شغلی هستند.

حملات حاد یا دوره‌های میلین‌زدای ابتدایی

هنگامی که بیماران، بدتر شدن وضعیت خود را به‌صورت حاد تجربه می‌کنند، مهم است این نکته را درنظر داشته باشیم که آیا این تغییر، بیانگر فعالیت جدید بیماری است یا نوعی «تشدید کاذب» ناشی از افزایش دمای محیط، تب، یا عفونت می‌باشد. اگر پزشک به این نتیجه برسد که تغییر بالینی مربوطه، نوعی تشدید کاذب است، درمان با گلوکوکورتیکوئید جایز نیست. از گلوکوکورتیکوئیدها برای درمان حملات نخست یا موارد تشدید حاد استفاده می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها با کاهش شدت و کوتاه کردن طول مدت حملات، فواید بالینی کوتاه‌مدتی را به‌ارمغان می‌آورند. چندان روشن نیست که آیا این درمان، تأثیر بلندمدتی بر روی سیر بیماری دارد یا خیر. بنابراین، حملات خفیف معمولاً درمان نمی‌شوند. فیزیوتراپی و کاردرمانی می‌توانند بیمار را در زمینهٔ تحرک و چابکی یاری دهند.

درمان با گلوکوکورتیکوئید معمولاً به‌صورت متیل‌پردنیزولون وریدی، ۱۰۰۰-۵۰۰ میلی‌گرم در روز

جدول ۵-۴۵۸ نظام‌های امتیازدهی برای اسکلروز متعدد (MS)

امتیاز وضعیت کم‌توانی گستردهٔ کورتزکه

۰/۰ = معاینهٔ نورولوژیک طبیعی

۱/۰ = بدون کم‌توانی، حداقل نشانه‌ها در یک FS (یعنی درجهٔ ۱)

۱/۵ = بدون کم‌توانی، حداقل نشانه‌ها در بیش از یک FS (بیش از یک درجهٔ ۱)

۲/۰ = حداقل کم‌توانی در یک FS (یک FS درجهٔ ۲، و بقیه درجهٔ صفر یا ۱)

۲/۵ = حداقل کم‌توانی در دو FS (دو FS درجهٔ ۲، و بقیه درجهٔ صفر یا ۱)

۳/۰ = کم‌توانی متوسط در یک FS (یک FS درجهٔ ۳، و بقیه درجهٔ صفر یا ۱) یا کم‌توانی خفیف در سه یا چهار FS (سه یا چهار FS درجهٔ ۲، و بقیه درجهٔ صفر یا ۱)، اگرچه سرپایی کامل وجود دارد

۳/۵ = سرپایی کامل ولی با کم‌توانی متوسط در یک FS (یک درجهٔ ۳) یک یا دو FS درجهٔ ۲؛ یا دو FS درجهٔ ۳؛ یا پنج FS درجهٔ ۲ (و بقیه درجهٔ صفر یا ۱)

۴/۰ = سرپایی بدون کمک یا استراحت برای حدود ۵۰۰ متر

۴/۵ = سرپایی بدون کمک یا استراحت برای حدود ۳۰۰ متر

۵/۰ = سرپایی بدون کمک یا استراحت برای حدود ۲۰۰ متر

۵/۵ = سرپایی بدون کمک یا استراحت برای حدود ۱۰۰ متر

۶/۰ = کمک یک‌طرفه برای راه‌رفتن به‌مسافت حدود ۱۰۰ متر با یا بدون استراحت لازم است

۶/۵ = کمک دوطرفهٔ ثابت برای راه‌رفتن به‌مسافت حدود ۲۰ متر بدون استراحت لازم است

۷/۰ = عدم توانایی راه‌رفتن بیش از حدود ۵ متر حتی با کمک؛ اصولاً محدود به صندلی چرخ‌دار؛ چرخ را خودش می‌چرخاند و به‌تنهایی جابجا می‌شود

۷/۵ = نمی‌تواند بیش از چند گام بردارد؛ محدود به صندلی چرخ‌دار؛ ممکن است برای جابجایی نیاز به کمک داشته باشد

۸/۰ = اصولاً محدود به تختخواب یا صندلی بوده یا در صندلی چرخ‌دار جابجا می‌شود، ولی اکثر اوقات روز را در خارج از تختخواب است؛ بسیاری از عملکردهای مراقبت از خود را حفظ کرده است؛ معمولاً از اندام‌های فوقانی به‌نحوی کارآمد استفاده می‌کند

۸/۵ = اصولاً در اکثر اوقات روز محدود به تختخواب است؛ تا حدی از اندام(های) فوقانی به‌نحوی کارآمد استفاده می‌کند؛ برخی از عملکردهای مراقبت از خود را حفظ کرده است

۹/۰ = بیمار درمانده و محدود به بستر؛ می‌تواند با دیگران ارتباط برقرار کرده و غذا بخورد

۹/۵ = بیمار کاملاً درمانده و محدود به بستر؛ نمی‌تواند با دیگران ارتباط برقرار کرده یا غذا بخورد

۱۰/۰ = مرگ ناشی از MS

امتیاز وضعیت عملکردی (FS)

الف. عملکردهای هرمی

۰ = طبیعی

۱ = نشانه‌های غیر طبیعی بدون کم‌توانی

۲ = حداقل کم‌توانی

۳ = پاراپارزی یا همی‌پارزی خفیف یا متوسط، یا منوپارزی شدید

۴ = پاراپارزی یا همی‌پارزی چشمگیر، کوادری‌پارزی متوسط، یا منوپلژی

۵ = پاراپلژی، همی‌پلژی، یا کوادری‌پارزی چشمگیر

۶ = کوادری‌پلژی

ب. عملکردهای مخچه‌ای

۰ = طبیعی

۱ = نشانه‌های غیر طبیعی بدون کم‌توانی

۲ = آتاکسی خفیف

۳ = آتاکسی اندام یا تنهٔ متوسط

۴ = آتاکسی شدید در همهٔ اندام‌ها

۵ = عدم توانایی انجام حرکات هماهنگ ناشی از آتاکسی

ج. عملکردهای ساقهٔ مغزی

۰ = طبیعی

۱ = فقط نشانه

۲ = نیستاگموس متوسط یا کم‌توانی خفیف دیگر

۳ = نیستاگموس شدید، ضعف چشمگیر عضلات خارج چشمی، یا کم‌توانی متوسط سایر اعصاب جمجمه‌ای

۴ = دیس‌آرتری چشمگیر یا کم‌توانی چشمگیر دیگر

۵ = عدم توانایی در بلع یا تکلم

د. عملکردهای حسی

۰ = طبیعی

۱ = فقط کاهش حس ارتعاش یا نوشته شدن ارقام، در ۱ یا ۲ اندام

۲ = کاهش خفیف در حس موقعیت یا لمس یا درد، و/ یا کاهش متوسط حس ارتعاش در ۱ یا ۲ اندام، یا فقط کاهش حس ارتعاش در ۳ یا ۴ اندام

۳ = کاهش متوسط حس موقعیت یا لمس یا درد، و/ یا اساساً از بین رفتن حس ارتعاش در ۱ یا ۲ اندام، یا کاهش خفیف در حس لمس یا درد، و/ یا کاهش متوسط در تمامی تست‌های حس عمقی در ۳ یا ۴ اندام

جدول ۵-۴۵۸ نظام‌های امتیازدهی برای اسکلروز متعدد (MS) ــــ ادامه

۴ = کاهش چشمگیر در حس لمس یا درد یا از بین رفتن حس عمقی، به تنهایی یا به‌صورت ترکیبی، در ۱ یا ۲ اندام، یا کاهش متوسط در حس لمس یا درد و/ یا کاهش شدید حس عمقی در بیش از ۲ اندام

۵ = اصولاً از بین رفتن حس در ۱ یا ۲ اندام یا کاهش متوسط در حس لمس یا درد و/ یا از بین رفتن حس عمقی در اکثر نقاط بدن واقع در پایین‌تر از تراز سر

۶ = اصولاً از بین رفتن حس در پایین‌تر از تراز سر

هـ. عملکردهای روده و مثانه

۰ = طبیعی

۱ = احتباس، فوریت، یا درنگ ادراری خفیف

۲ = احتباس، فوریت، یا درنگ خفیف روده یا مثانه، یا بی‌اختیاری نادر ادراری

۳ = بی‌اختیاری شایع ادراری

۴ = نیازمند سوندگذاری تقریباً دایمی

۵ = از بین رفتن عملکرد مثانه

۶ = از بین رفتن عملکرد روده و مثانه

و. عملکردهای بینایی (یا اُپتیک)

۰ = طبیعی

۱ = اسکوتوم با حدت بینایی (اصلاح‌شدهٔ) بهتر از ۲۰/۳۰

۲ = چشم بدتر با اسکوتوم با حداکثر حدت بینایی (اصلاح‌شدهٔ) ۲۰/۳۰ تا ۲۰/۵۹

۳ = چشم بدتر با اسکوتوم وسیع، یا کاهش متوسط در میدان‌های بینایی، ولی با حداکثر حدت بینایی (اصلاح‌شدهٔ) ۲۰/۶۰ تا ۲۰/۹۹

۴ = چشم بدتر با کاهش چشمگیر در میدان‌های بینایی، و حداکثر حدت بینایی (اصلاح‌شدهٔ) ۲۰/۱۰۰ تا ۲۰/۲۰۰؛ درجهٔ ۳ به‌علاوهٔ حداکثر حدت چشم بهتر معادل ۲۰/۶۰ یا کمتر

۵ = چشم بدتر با حداکثر حدت بینایی (اصلاح‌شدهٔ) کمتر از ۲۰/۲۰۰؛ درجهٔ ۴ به‌علاوهٔ حداکثر حدت چشم بهتر معادل ۲۰/۶۰ یا کمتر

۶ = درجهٔ ۵ به‌علاوهٔ حداکثر حدت چشم بهتر معادل ۲۰/۶۰ یا کمتر

ز. عملکردهای مغزی (یا ذهنی)

۰ = طبیعی

۱ = فقط تغییر خلقی (بر امتیاز EDSS تأثیری ندارد)

۲ = کاهش خفیف در عملکردهای ذهنی

۳ = کاهش متوسط در عملکردهای ذهنی

۴ = کاهش چشمگیر در عملکردهای ذهنی

۵ = سندرم مغزی مزمن- شدید یا فاقد عملکرد

به‌مدت ۵-۳ روز تجویز می‌شود، خواه بدون قطع تدریجی و خواه با تجویز بعدی یک دوره پردنیزولون خوراکی با دوز آغازین ۸۰-۶۰ میلی‌گرم در روز و قطع تدریجی ظرف مدت ۲ هفته. دگزامتازون یا متیل‌پردنیزولون خوراکی (با دوزهایی معادل) را می‌توان جایگزین بخش وریدی این درمان کرد، هرچند با این روش، میزان عوارض گوارشی بسیار بیشتر خواهد بود. درمان سرپایی تقریباً همواره امکان‌پذیر است.

عوارض جانبی درمان کوتاه‌مدت با گلوکوکورتیکوئیدها عبارت‌اند از احتباس مایعات، از دست رفتن پتاسیم، افزایش وزن، اختلالات معده، آکنه، و ناپایداری هیجانی. استفادهٔ هم‌زمان از رژیم غذایی کم‌نمک و غنی از پتاسیم و پرهیز از دیورتیکی‌های دفع‌کنندهٔ پتاسیم توصیه می‌شود. کربنات لیتیم (۳۰۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز) می‌تواند به درمان ناپایداری هیجانی و بی‌خوابی ناشی از درمان با گلوکوکورتیکوئیدها کمک کند. بیماران دارای سابقهٔ بیماری زخم پپتیک ممکن است به سایمتیدین (۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) یا رانیتیدین (۱۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز) نیاز داشته باشند. مهارکننده‌های پمپ پروتون مانند پنتاپرازول (۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز) می‌توانند احتمال ایجاد گاستریت را کاهش دهند، به‌ویژه هنگامی که دوزهای بالای آنها به‌صورت خوراکی تجویز شود. تعویض پلاسما (۵ تا ۷ نوبت: ۶۰-۴۰ میلی‌لیتر به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر نوبت تعویض، یک‌روز در میان به‌مدت ۱۴ روز) ممکن است برای برخی از بیماران دچار حملات برق‌آسای میلین‌زدایی که به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ نمی‌دهند، مفید واقع شود. مع‌هذا، هزینهٔ آن بالا بوده و شواهد قطعی از تأثیر آن نیز وجود ندارد.

درمان‌های تعدیل‌کنندهٔ بیماری برای شکل‌های عودکنندهٔ MS (RRMS، SPMS همراه با موارد تشدید)

ده مورد از چنین ترکیباتی از سوی FDA (سازمان غذا و داروی ایالات متحده) مورد تأیید قرار گرفته‌اند: (۱)

IFN-β-1a (آوونکس)؛ (۲) IFN-β-1a (ربیف)؛ (۳) IFN-β-1b (بتاسرون یا اِکستاویا)؛ (۴) گلاتیرامر استات (کوپاکسون)؛ (۵) ناتالیزوماب (تیسابریل)؛ (۶) فینگولیمود (گیلِنیا)؛ (۷) دی‌متیل فومارات (تِکفیدِرا)؛ (۸) تریفلونومید (آوباگیو)؛ (۹) میتوکسانترون (تِکفیدِرا)؛ (۱۰) آلِمتوزوماب (لِمترادا). چندین ترکیب نویدبخش دیگر نیز در مراحل گوناگونی از تولید محصول قرار دارند. هر یک از این درمان‌ها را می‌توان برای آن دسته از بیماران مبتلا به SPMS تجویز کرد که همچنان حملات را تجربه می‌کنند، زیرا اولاً افتراق SPMS از RRMS ممکن است دشوار باشد و ثانیاً نتایج کارآزمایی‌های بالینی موجود (هرچند قطعی نیستند) نشان می‌دهند که این بیماران ممکن است گاهی از اثرات مفید این درمان‌ها بهره‌مند گردند. بنابراین، در چندین کارآزمایی بالینی مرحلهٔ ۳، دریافت‌کنندگان هر یک از این ترکیبات، موارد تشدید بالینی کمتر و ضایعات جدید کمتری در MRI در مقایسه با دریافت‌کنندگان دارونما تجربه کردند (جدول ۶-۴۵۸).

از آنجایی که میتوکسانترون دارای توکسیسیتهٔ بالقوه به‌عنوان داروی سرکوب‌گر ایمنی است، معمولاً برای آن دسته از بیماران دچار کم‌توانی پیشرونده نگه‌داشته می‌شود که به سایر درمان‌ها پاسخ نداده‌اند. مع‌هذا، در هنگام بررسی داده‌های مندرج در جدول ۶-۴۵۸، ذکر این نکته مهم است که اثربخشی نسبی ترکیبات مختلف را نمی‌توان با مقایسهٔ کارآزمایی‌های متقاطع، تعیین کرد. اثربخشی نسبی را تنها می‌توان با استناد بر کارآزمایی‌های بالینی یک- به- یک فاقد سوگیری ارزیابی نمود.

اینترفرون بتا IFN-β نوعی اینترفرون کلاس I است که در ابتدا به‌دلیل ویژگی‌های ضد ویروسی‌اش شناسایی شد. اثربخشی آن در MS احتمالاً به‌دلیل ویژگی‌های تعدیل‌کنندهٔ ایمنی آن است که عبارت‌اند از: (۱) تنظیم کاهشی بیان مولکول‌های MHC بر روی سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن، (۲) کاهش سطوح سیتوکین‌های پیش‌التهابی و افزایش سطوح سیتوکین‌های تنظیم‌کننده؛ (۳) مهار تکثیر سلول T؛ و (۴) محدود کردن رفت و آمد سلول‌های التهابی در دستگاه عصبی مرکزی. IFN-β سبب کاهش میزان حمله و بهبود سنجه‌های شدت بیماری مانند پیشرفت EDSS و بار بیماری تأیید شده توسط MRI می‌گردد. تجویز IFN-β را باید در بیماران مبتلا به RRMS یا SPMS که عود بیماری بر آنها سوار شده است، مد نظر داشت. در بیماران دچار SPMS بدون عود، اثربخشی این دارو به‌اثبات نرسیده است. نتایج کارآزمایی‌های یک به یک نشان می‌دهند که تجویز IFN-β با دوزهای بالاتر و با فواصل کمتر، با اثربخشی بیشتری همراه بوده، ولی به‌احتمال بیشتری نیز ممکن است سبب تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده شود (ادامهٔ مطلب را ببینید). IFN-β-1a (آوونکس)، ۳۰ میکروگرم، هفته‌ای یک بار به‌صورت عضلانی تزریق می‌شود. IFN-β-1a (ربیف)، ۴۴ میکروگرم، به‌صورت زیرجلدی و هفته‌ای سه بار تزریق می‌شود. IFN-β-1b (بتاسرون یا اکستاویا)، ۲۵۰ میکروگرم، به‌صورت زیرجلدی و یک روز درمیان تزریق می‌شود.

عوارض جانبی درمان با IFN-β عبارت‌اند از علایم شبیه به آنفلوانزا (مانند تب، لرز، و دردهای عضلانی) و اختلالات خفیف در تست‌های آزمایشگاهی (افزایش تست‌های عملکرد کبدی یا لنفوپنی). به‌ندرت، توکسیسیتهٔ کبدی شدیدتر نیز ممکن است رخ دهد. IFN-β زیرجلدی سبب ایجاد واکنش‌هایی در محل تزریق نیز می‌شود (مانند درد، قرمزی، سفتی، یا به‌ندرت، نکروز پوست). عوارض جانبی را معمولاً می‌توان با تجویز هم‌زمان داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی درمان کرد. افسردگی، افزایش اسپاستیسیته، و تغییرات شناختی نیز گزارش شده‌اند، هرچند این علایم ممکن است در اثر بیماری زمینه‌ای مربوطه نیز ایجاد شوند. در هر صورت، عوارض جانبی ناشی از درمان با IFN-β معمولاً با گذشت زمان بهبود می‌یابند.

حدود ۱۰-۲ درصد دریافت‌کنندگان IFN-β-1a (آوونکس)، ۲۵-۱۵ درصد دریافت‌کنندگان IFN-β-1a (ربیف)، و ۴۰-۳۰ درصد دریافت‌کنندگان IFN-β-1b (بتاسرون / اکستاویا)، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه IFN-β تولید می‌کنند که ممکن است با گذشت زمان ناپدید شوند. در دو کارآزمایی تصادفی بسیار بزرگ

جدول ۶-۴۵۸ نتایج دو- ساله برای درمان‌های اسکلروز متعدد که دارای تأییدیهٔ FDA هستند[a]

	Clinical Outcomes[b]		MRI Outcomes[c]	
Dose, Route, and Schedule	Attack Rate, Mean	Change in Disease Severity	New T2 Lesions[d]	Total Burden of Disease
IFN-β-1b, 250 μg SC qod	−34%[f]	−29% (NS)	−83%[f]	−17%[f]
IFN-β-1a, 30 μg IM qw	−18%[g]	−37%[g]	−36%[f]	−4% (NS)
IFN-β-1a, 44 μg SC tiw	−32%[f]	−30%[g]	−78%[f]	−15%[f]
GA, 20 mg SC qd	−29%[f]	−12% (NS)	−38%[f]	−8%[f]
MTX, 12 mg/m² IV q3mo	−66%[f]	−75%[g]	−79%[e]	NR
NTZ, 300 mg IV qmo	−68%[e]	−42%[f]	−83%[f]	−18%[f]
FGM, 0.5 mg PO qd	−55%[e]	−34%[f]	−74%[e]	−23%[f]
DMF, 240 mg PO bid	−52%[e]	−40%[f]	−71%[f]	NR
TF, 14 mg PO qd	−31%[e]	−26%[g]	−70%[f]	−20%[e]

a. درصد کاهش (یا افزایش) با تقسیم میزان‌های گزارش شده در گروه تحت درمان بر میزان‌های مربوطه در گروه دارونما محاسبه شده است، البته به‌جز بار بیماری MRI، که برحسب اختلاف میانهٔ درصد تغییر بین گروه‌های تحت درمان و دریافت‌کنندهٔ دارونما محاسبه شده است. b. شدت= ۱ امتیاز پیشرفت در امتیاز وضعیت کم‌توانی گسترده، که تا ۳ ماه ادامه داشته باشد (در کارآزمایی IFN-β-1 30μg qw این تغییر می‌بایست تا ۶ ماه و در کارآزمایی IFN-β-1b، می‌بایست تا بیش از ۳ سال ادامه می‌یافت). c. این سنجه‌های MRI در مطالعات مختلف، به‌شیوه‌های متفاوتی اندازه‌گیری شده بودند، و لذا مقایسهٔ آنها دشوار است (ارقام مندرج در ستون T2 جدید، بیانگر بهترین مورد در هر کارآزمایی هستند). d. ضایعات جدید مشاهده شده در MRI به‌روش T2. e. $p = .001$. f. $p = .01$. g. $p = .05$

علایم اختصاری: DMF، دی‌متیل فومارات؛ FGM، فینگلیمود؛ GA، گلاتیرامر استات؛ MTX، میتوکسانترون؛ NR، گزارش نشده است؛ NS، غیر معنی‌دار؛ NTZ، ناتالیزوماب؛ q3mo، هر ۳ ماه یک بار؛ qmo، هر ماه یک بار؛ qod، یک روز در میان؛ qw، یک بار در هفته؛ qyr، یک بار در سال؛ SC، زیرجلدی؛ TF، تریفلونومید؛ tiw، سه بار در هفته.

(یک کارآزمایی با شرکت بیش از ۲۰۰۰ بیمار)، شواهدی قطعی به‌دست آمد که با استناد بر نتایج MRIهای متعدد، نشان می‌دادند آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، سبب کاهش اثربخشی درمان می‌شوند. مع‌هذا، نکتهٔ متناقض آن است که همین کارآزمایی‌ها، به‌رغم قدرت آماری بالای‌شان، نتوانستند هیچ‌گونه تأثیر هم‌زمان را بر نتایج بالینی کم‌توانی و میزان عود نشان دهند. علت این تفکیک بالینی- رادیولوژیک هنوز مشخص نشده است. در بیماری که پاسخ مطلوبی را به درمان نشان داده است، وجود آنتی‌بادی‌ها نباید تأثیری بر روی درمان داشته باشد. در نقطهٔ مقابل، در بیماری که پاسخ مطلوبی را به درمان نشان نداده است، باید به‌فکر تجویز درمان‌های دیگری بود (حتی اگر هیچ‌گونه آنتی‌بادی قابل شناسایی وجود نداشته باشد).

گلاتیرامر استات گلاتیرامر استات نوعی پلی‌پپتید صناعی و تصادفی متشکل از چهار اسید آمینه (ال- گلوتامیک اسید، ال- لیزین، ال- آلانین، و ال- تیروزین) است. سازوکار اثر آن می‌تواند شامل موارد زیر باشد: (۱) تولید سلول‌های T سرکوب‌گر مختص به آنتی‌ژن؛ (۲) اتصال به مولکول‌های MHC و در نتیجه جابجا کردن MBP متصل‌شده؛ یا (۳) برهم زدن توازن بین سیتوکین‌های پیش‌التهابی و تنظیم‌کننده. گلاتیرامر استات سبب کاهش میزان حمله در RRMS می‌شود (خواه به‌لحاظ بالینی اندازه‌گیری شده باشد و خواه با استناد بر MRI). گلاتیرامر استات معیارهای شدت بیماری را نیز بهبود می‌بخشد، هرچند که این امر برای کم‌توانی بالینی، کمتر از بهبود ناشی از IFN-β به‌اثبات رسیده است. با این حال، نتایج دو کارآزمایی یک به یک بسیار بزرگ نشان دادند که تأثیر گلاتیرامر استات بر روی میزان‌های عود بالینی و کم‌توانی، با تأثیر حاصل از تجویز دوزهای بالا و با فواصل کم IFN-β مشابه بوده است. بنابراین، گلاتیرامر استات را باید جایگزینی برای IFN-β در بیماران مبتلا به MS دانست که اثربخشی یکسانی با آن دارد. البته مفید بودن این دارو در بیماری پیشرونده، نامشخص است. گلاتیرامر استات به‌صورت تزریق زیرجلدی و با دوز ۲۰ میلی‌گرم هر روز یا ۴۰ میلی‌گرم سه بار در هفته تجویز می‌شود. واکنش‌های محل تزریق نیز به‌دنبال مصرف گلاتیرامر استات مشاهده می‌شوند. در ابتدای امر، پژوهشگران معتقد

بودند این واکنش‌ها شدت کمتری در مقایسه با واکنش‌های ناشی از IFN-β دارند، هرچند که در دو مورد مقایسهٔ یک به یک اخیر میان IFN-β (با دوز بالا و فواصل کم) و گلاتیرامر استات روزانه، این نکته را تأیید نکرده‌اند. به‌علاوه، حدود ۱۵ درصد از بیماران، حداقل یک دوره گرگرفتگی، فشار بر قفسهٔ سینه، تنگی‌نفس، تپش قلب، و اضطراب را پس از تزریق تجربه می‌کنند. این واکنش سیستمیک، غیر قابل پیش‌بینی و کوتاه‌مدت (با طول مدت کمتر از ۱ ساعت) بوده و معمولاً تکرار نمی‌شود. سرانجام اینکه، برخی بیماران لیپوآتروفی را تجربه می‌کنند که گهگاه ممکن است سبب تغییر شکل ظاهری شده و قطع درمان را ایجاب می‌کند.

ناتالیزوماب ناتالیزوماب نوعی آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی است که برعلیه زیرواحد α_4 از اینتگرین $\alpha_4\beta_1$ تولید می‌شود که یک مولکول چسبندگی سلولی عرضه شده در سطح لنفوسیت‌ها به‌شمار می‌رود. ناتالیزوماب از اتصال لنفوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیومی پیشگیری کرده و بدین ترتیب از نفوذ لنفوسیت‌ها به‌داخل سد خونی- مغزی و ورود به CNS جلوگیری می‌کند. ناتالیزوماب در کاهش میزان حمله بسیار مؤثر بوده و تمامی سنجه‌های شدت بیماری در MS (هم بالینی و هم MRI) را به‌میزان چشمگیری بهبود می‌بخشد. به‌علاوه، این دارو به‌خوبی تحمل می‌شود، و برنامهٔ دوزبندی آن که یک انفوزیون وریدی در ماه است، آن را برای بیماران بسیار راحت می‌سازد. مع‌هذا، لُکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده (PML)، که نوعی بیماری تهدیدکنندهٔ حیات ناشی از آلودگی با ویروس جان کانینگهام (JC) به‌شمار می‌رود، در قریب به ۰/۳ درصد از بیمارانی که با ناتالیزوماب درمان شده‌اند، رخ داده است. میزان بروز PML در نخستین سال درمان بسیار پایین است، ولی در سال دوم افزایش می‌یابد و به میزان حدود ۲ مورد در هر ۱۰۰۰ بیمار در سال می‌رسد. با این حال، برای تعیین این میزان خطر، می‌توان از اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد ویروس JC موجود در سرم استفاده کرد. بنابراین، در بیمارانی که فاقد این آنتی‌بادی‌ها هستند، خطر ابتلا به PML یا وجود ندارد یا در حداقل میزان ممکن است (البته تا هنگامی که آنتی‌بادی ضد JC در بدن آنان وجود نداشته باشد). در نقطهٔ مقابل، در بیمارانی که دارای این آنتی‌بادی‌ها هستند (به‌ویژه بیمارانی که عیار بالایی از آنها را دارند)، خطر ابتلا به PML می‌تواند به ۰/۶ درصد یا حتی بالاتر نیز برسد. این خطر ابتلا در بیمارانی که قبلاً تحت درمان با داروهای سرکوب‌گر ایمنی قرار داشته‌اند نیز بالا است. ناتالیزوماب اکنون فقط برای بیمارانی توصیه می‌شود که فاقد آنتی‌بادی‌های ضد JC هستند، مگر آنکه درمان‌های دیگر در آنها با شکست مواجه شده باشد یا آنکه سیر بیماری در آنها بسیار تهاجمی باشد. داده‌های یک- به- یک نشان می‌دهند که در RRMS ناتالیزوماب اثربخشی بیشتری در مقایسه با IFN-β-1a با دوز پایین (هفتگی) دارد. مع‌هذا، اثربخشی نسبی آن در مقایسه با سایر داروها، هنوز به‌طور قطعی مشخص نشده است.

ناتالیزوماب با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم، ماهی یک بار از طریق انفوزیون وریدی تجویز می‌شود. به‌طور کلی، درمان با ناتالیزوماب به‌خوبی تحمل می‌شود. درصد اندکی از بیماران (کمتر از ۱۰ درصد) واکنش‌های افزایش حساسیت (از جمله آنافیلاکسی) را تجربه کرده، و در قریب به ۶ درصد بیماران نیز آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده برعلیه این مولکول تولید می‌شوند (که البته فقط در نیمی از آنان پابرجا باقی می‌مانند).

نگرانی اصلی در درمان بلندمدت، خطر ایجاد PML است. آنتی‌بادی ضد JC در قریب به نیمی از جمعیت بزرگسالان، مثبت بوده، که نشان می‌دهد آنان قبلاً در دوره‌ای از زمان، عفونت بدون علامت با ویروس JC را تجربه کرده‌اند. با این حال، به‌دلیل آنکه این خطر در طول سال نخست درمان با ناتالیزوماب، بسیار اندک است (صرف‌نظر از وضعیت آنتی‌بادی)، هنوز هم می‌توان ناتالیزوماب را تا یک دورهٔ ۱۲ ماهه، بدون هیچ‌گونه خطری در بیماران دارای آنتی‌بادی ضد JC تجویز کرد. پس از ۱۲ ماه، در بیماران دارای آنتی‌بادی، باید قویاً به فکر استفاده از یک درمان تعدیل‌کنندهٔ بیماری دیگر باشیم. در نقطهٔ مقابل، درمان بیمارانی که آنتی‌بادی همچنان در بدن آنها منفی است را می‌توان

تا مدت زمانی نامحدود، ادامه داد. نتیجهٔ سرولوژی در حداکثر ۲ درصد از بیماران مبتلا به MS که از نظر سرولوژی منفی هستند و تحت درمان با ناتالیزوماب قرار می‌گیرند، در هر سال به مثبت تغییر می‌یابد؛ لذا توصیه می‌شود در تمامی بیمارانی که تحت درمان با این دارو قرار می‌گیرند، وضعیت آنتی‌بادی ضد JC در فواصل ۶ ماهه ارزیابی شود.

فینگولیمود فینگولیمود نوعی مهارکنندهٔ اسفنگوزین-۱- فسفات (S1P) است که مانع از خروج لنفوسیت‌ها از اعضای لنفوئید ثانویه مانند غدد لنفاوی و طحال می‌شود. احتمالاً بخشی از سازوکار تأثیر آن نیز به‌دام انداختن لنفوسیت‌ها در محیط و مهار انتقال آنها به CNS است. فینگولیمود سبب کاهش میزان حمله شده و تمامی سنجه‌های شدت بیماری در MS را به‌میزان چشمگیری بهبود می‌بخشد. این دارو به‌خوبی تحمل شده، و برنامهٔ دوزبندی آن که روزانه و به‌صورت خوراکی است، آن را برای بیماران بسیار راحت می‌سازد. نتایج یک مطالعهٔ تصادفی بزرگ یک- به- یک مرحلهٔ ۳ نشان داد که فینگولیمود اثربخشی بیشتری در مقایسه با IFN-β-1a با دوز پایین (هفتگی) دارد. مع‌هذا، اثربخشی نسبی آن در مقایسه با سایر داروها، هنوز به‌طور قطعی مشخص نشده است.

فینگولیمود با دوز ۰/۵ میلی‌گرم، هر روز به‌صورت خوراکی تجویز می‌شود. به‌طور کلی، درمان با فینگولیمود نیز به‌خوبی تحمل می‌شود. اختلالاتی خفیف در تست‌های روتین آزمایشگاهی (افزایش تست‌های عملکرد کبدی یا لنفوپنی) شایع‌تر از افراد شاهد بوده، و گاهی قطع دارو را ایجاب می‌کنند. برادیکاردی و بلوک قلبی درجهٔ اول و دوم نیز ممکن است در هنگام آغاز درمان با فینگولیمود رخ دهند. تمامی بیمارانی که نخستین دوز خود را دریافت می‌کنند، باید به‌مدت ۶ ساعت تحت نظر (ازجمله پایش با الکتروکاردیوگرام) قرار گیرند، و افراد دارای بیماری قلبی قبلی احتمالاً نباید با این دارو درمان شوند. از سایر عوارض جانبی می‌توان به ادم ماکولا و به‌ندرت، عفونت منتشر با ویروس واریسلا- زوستر (VZV) اشاره کرد؛ قبل از درمان با فینگولیمود، معاینهٔ چشم‌پزشکی و واکسیناسیون VZV برای افرادی که ازنظر سرولوژی منفی هستند، توصیه می‌شود.

دی‌متیل فومارات (DMF) اگرچه سازوکارهای دقیق تأثیر DMF به‌خوبی مشخص نشده است، ولی به‌نظر می‌رسد این دارو از طریق تنظیم سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی، دارای اثرات ضدالتهابی باشد. به‌علاوه، DMF سبب مهار فراگیر شدن و تجزیهٔ فاکتور شمارهٔ ۲ مرتبط با فاکتور هسته‌ای E2 (Nrf2)- نوعی عامل رونویسی که به اجزای پاسخ آنتی‌اکسیدان (AREهای) واقع بر روی DNA متصل می‌گردد- شده و بدین ترتیب، رونویسی چندین پروتئین آنتی‌اکسیدان را القا می‌کند. DMF سبب کاهش میزان حمله شده و تمامی سنجه‌های شدت بیماری در MS را به‌میزان چشمگیری بهبود می‌بخشد. مع‌هذا، برنامهٔ دوزبندی آن که به‌صورت خوراکی و روزی دو بار است، مصرف آن را برای بیماران، دشوارتر از درمان‌های خوراکی روزانه می‌کند. به‌علاوه، پایبندی به درمان نیز با دوزبندی روی دو بار ممکن است کاهش یابد، و همین عامل می‌تواند مایهٔ نگرانی باشد، زیرا در یک کارآزمایی بالینی کوچک مشاهده شده است که تجویز DMF به‌صورت یک بار در روز، فاقد کارایی است. در یک کارآزمایی یک- به- یک، شواهدی به‌دست آمد که نشان می‌داد DMF از نظر برخی معیارهای نتیجه، بهتر از گلاتیرامر استات بوده است.

DMF با دوز ۲۴۰ میلی‌گرم، به‌صورت خوراکی و روزی دو بار تجویز می‌شود. عوارض گوارشی (ناراحتی شکم، تهوع، استفراغ، گرگرفتگی، و اسهال) در آغاز درمان شایع بوده ولی معمولاً با ادامهٔ مصرف دارو برطرف می‌شوند. از سایر عوارض جانبی می‌توان به کاهش خفیف شمارش نوتروفیل و لنفوسیت و افزایش خفیف آنزیم‌های کبدی اشاره کرد. با این حال، به‌طور کلی، درمان با DMF پس از یک دورهٔ ابتدایی سازگاری، به‌خوبی تحمل می‌شود. پس از ورود DMF به بازار، چهار مورد PML در بیماران تحت درمان با سایر فرآورده‌های حاوی DMF (به‌غیر از تِکفیدرا) گزارش

شده بود. تمامی این بیماران دچار لنفوسیتوپنی بوده، و اکثر آنها قبلاً تحت درمان با داروهای سرکوب‌گر ایمنی قرار گرفته بودند، و لذا ارتباط DMF با PML (تازه اگر وجود داشته باشد) در این بیماران نامشخص است. مع‌الوصف، این مطالعات بر این حقیقت تأکید می‌ورزند که چنانکه اشاره شد، بی‌خطر بودن بلندمدت را هیچ‌گاه نمی‌توان با استناد بر نتایج کارآزمایی‌های کوتاه‌مدت، تضمین کرد. در مورد تجویز DMF برای MS، فقط گذشت زمان و تجربیات آینده نشان خواهند داد که آیا دلیلی برای نگرانی وجود خواهد داشت یا خیر.

تریفلونومید تریفلونومید سبب مهار نوعی آنزیم میتوکندریایی به‌نام دی‌هیدروواوروتات دهیدروژناز می‌شود که از اجزای مهم در مسیر بیوسنتز پیریمیدین نوپدید از کاربامویل فسفات و آسپارتات به‌شمار می‌رود. تریفلونومید، متابولیت فعال دارویی به‌نام لفلونومید (دارای تأییدیهٔ FDA برای آرتریت روماتوئید) بوده، و اثرات ضد التهابی خود را با مهار تکثیر سلول‌های T و B که به‌سرعت در حال تقسیم هستند، اعمال می‌کند. این آنزیم، در مسیر موسوم به مسیر «بازیافت» نقشی ندارد؛ در مسیر بازیافت، پیریمیدین‌های باقی‌مانده بازیابی شده و در سلول‌هایی که در حال استراحت بوده و یا در حال تکثیر هومئوستاتیک هستند، برای ساخت DNA و RNA مورد استفاده قرار می‌گیرند. در نتیجه، تریفلونومید دارویی سیتوستاتیک قلمداد می‌شود و نه سیتوتوکسیک. تریفلونومید سبب کاهش میزان حمله شده و تمامی سنجه‌های شدت بیماری در MS را به‌میزان چشمگیری بهبود می‌بخشد. این دارو به‌خوبی تحمل شده، و برنامهٔ دوزبندی آن که روزانه و به‌صورت خوراکی است، آن را برای بیماران بسیار راحت می‌سازد. در یک کارآزمایی یک- به- یک، اثربخشی آن معادل IFN-β-1a با دوز بالا (هفته‌ای سه بار)- ولی نه بیش از آن- بوده است. تریفلونومید، چه ۷ و چه ۱۴ میلی‌گرم آن، به صورت خوراکی و هر روز تجویز می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی آزمایشی، نازک شدن خفیف موها و علایم گوارشی (تهوع و اسهال) شایع‌تر از میزان آنها در افراد شاهد بوده است، ولی به‌طور کلی، درمان با تریفلونومید به‌خوبی تحمل می‌شود. در مورد این دارو نیز همانند تمامی داروهای جدید، بی‌خطر بودن بلندمدت را نمی‌توان با استناد بر نتایج کارآزمایی‌های کوتاه‌مدت تضمین کرد. یک محدودیت مهم، به‌ویژه در زنانی که در سنین باروری قرار دارند، احتمال تراتوژن بودن آن است (دستهٔ X حاملگی)؛ تریفلونومید ممکن است تا ۲ سال در جریان خون باقی بماند، و لذا توصیه می‌شود مردان و زنانی که قصد دارند صاحب فرزند شوند، تحت درمان با کلستیرامین یا ذغال فعال‌شده قرار گیرند تا بقایای این دارو از بدن‌شان حذف شود.

میتوکسانترون هیدروکلرید میتوکسانترون، که نوعی آنتراسن‌دیون است، اثرات ضد نئوپلاستیک خود را به سه روش زیر اعمال می‌کند: (۱) ورود به DNA و شکستن رشته‌ها و نیز ایجاد پیوندهای متقاطع بین رشته‌ها؛ (۲) مختل کردن سنتز RNA؛ و (۳) مهار توپوایزومراز II (که در ترمیم DNA نقش دارد). FDA، بر اساس یک کارآزمایی بالینی مرحلهٔ ۳ واحد (و نسبتاً کوچک) در اروپا و نیز یک مطالعهٔ مرحلهٔ ۲ حتی کوچک‌تر که قبلاً انجام شده بود، میتوکسانترون را تأیید کرده است. میتوکسانترون گسترده‌ترین اندیکاسیون در مقایسه با تمامی درمان‌های کنونی MS را از FDA دریافت کرده است. بدین ترتیب، میتوکسانترون برای تجویز در SPMS، PRMS، و در بیمارانی که دچار تشدید RRMS هستند (یعنی بیمارانی که وضعیت نورولوژیک‌شان در حدفاصل بین حملات MS، به‌میزان چشمگیری غیرطبیعی باقی می‌ماند) توصیه شده است. مع‌هذا، به‌رغم این اندیکاسیون گسترده، داده‌هایی که از اثربخشی آن حمایت می‌کنند، ضعیف‌تر از داده‌های مربوط برای سایر درمان‌های مورد تأیید هستند.

میتوکسانترون می‌تواند توکسیسیتهٔ قلبی داشته باشد (مانند کاردیومیوپاتی، کاهش کسر تخلیهٔ بطن چپ، و نارسایی برگشت‌ناپذیر احتقانی قلب). در نتیجه، دوز تجمعی کمتر از ۱۴۰ میلی‌گرم بر متر مربع توصیه نمی‌شود. در دوزهایی که هم‌اکنون مورد تأیید هستند (۱۲ میلی‌گرم بر متر مربع هر ۳ ماه)، حداکثر طول مدت درمان می‌تواند فقط ۳-۲ سال باشد. به‌علاوه،

بیش از ۴۰ درصد از زنان آمنوره را تجربه خواهند کرد که ممکن است دایمی باشد. سرانجام اینکه، میتوکسانترون با خطر ایجاد لوکمی حاد همراه است که حداقل ۱ درصد در طول زندگی برآورد می‌شود، و این عارضه در چندین بیمار مبتلا به MS که تحت درمان با میتوکسانترون قرار داشته‌اند، گزارش شده است.

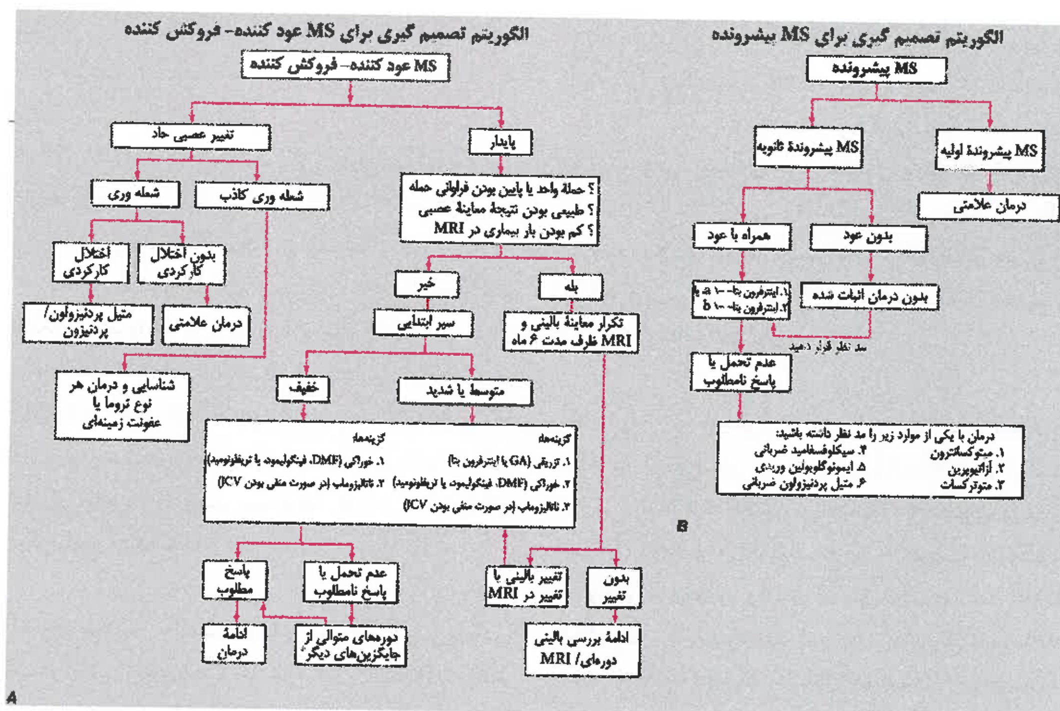
به‌دلیل همین خطرات، و فهرست فزایندهٔ درمان‌های جایگزین، امروزه فقط به‌ندرت از میتوکسانترون برای درمان MS استفاده می‌شود. این دارو نباید چه در RRMS و چه در SPMS عودکننده، به‌عنوان داروی خط اول تجویز شود، ولی می‌توان تجویز آن را در برخی بیماران خاص دارای سیر پیشرونده که به درمان‌های دیگر پاسخ نداده‌اند، مد نظر داشت.

اِلمتوزوماب اِلمتوزوماب نوعی آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی است که علیه آنتی‌ژن CD52 تولید می‌شود که خود بر روی سطح منوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها عرضه می‌گردد. این دارو سبب تهی‌شدن ذخایر لنفوسیتی (از هر دو نوع سلول B و سلول T) شده و ترکیب زیرمجموعه‌های لنفوسیتی را تغییر می‌دهد. هر دوی این تغییرات، به ویژه تأثیری که بر زیرمجموعه‌های لنفوسیتی اعمال می‌شود، طولانی‌مدت هستند. اِلمتوزوماب در کارآزمایی‌های مقدماتی، سبب کاهش میزان حمله شده و تمامی سنجه‌های شدت بیماری در MS را به میزان چشمگیری بهبود بخشیده است. مع‌هذا در دو کارآزمایی مرحلهٔ ۳، تأثیر آن بر کم‌توانی بالینی، چندان متقاعدکننده نبوده است. لازم به ذکر است که در هر دوی این کارآزمایی‌ها، تأثیر این دارو با IFN-β-1a با دوز بالا (هفته‌ای سه بار) مقایسه شده بود. نهادهای دارویی اروپا و کانادا، نخستین نهادهایی بودند که تجویز این دارو در RRMS را تأیید کردند؛ FDA نیز اِلمتوزوماب را تأیید کرده است، ولی تنها پس از درخواستی که پس از رد آن در مرحلهٔ نخست ارائه شده بود. علل عدم تأیید آن در مرحلهٔ نخست، همانا فقدان تأثیر متقاعد کننده بر روی ناتوانی و نگرانی‌هایی دربارهٔ توکسیسیتهٔ بالقوه بوده‌اند. توکسیسیته‌هایی که مایهٔ نگرانی بودند، عبارت بودند از چهار مورد زیر (چه در حین کارآزمایی و چه پس از آن): (۱) بیماری‌های خود-ایمنی مانند تیروئیدیت، بیماری گریوز، ترومبوسیتوپنی، کم‌خونی همولیتیک، پان‌سیتوپنی، بیماری ضد غشای پایهٔ گلومرولی، و گلومرولونفریت غشایی؛ (۲) بدخیمی‌هایی مانند سرطان تیروئید، ملانوم، سرطان پستان، و سرطان‌های ناشی از پاپیلوماویروس انسانی (HPV)؛ (۳) عفونت‌های وخیم؛ و (۴) واکنش‌های انفوزیون.

آغاز درمان و تغییر آن در گذشته، اکثر بیماران مبتلا به شکل‌های عودکنندهٔ بیماری MS ترکیبات تزریقی (IFN-β یا گلاتیرامر استات) را به‌عنوان درمان خط اول دریافت می‌کردند. مع‌هذا، با عرضهٔ داروهای خوراکی اثربخش و احتمالاً بی‌خطر مانند DMF، فینگولیمود، و تریفلونومید، این روند به‌تدریج تغییر یافته است. به‌علاوه، درمان با ناتالیزوماب که به‌صورت انفوزیون ماهانه و بسیار اثر بخش است و به‌خوبی تحمل می‌شود و مشخصاً در بیماران فاقد آنتی‌بادی علیه JC بی‌خطر است، گزینه‌ای جذاب را در بسیاری از موارد فراهم آورده است. همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، داده‌های بی‌خطر بودن بلندمدت به استثنای ترکیبات تزریقی نسل اول، در دسترس نبوده، و در اکثر موارد نیز داده‌های تطبیقی وجود ندارند. ارزش درمان ترکیبی نیز تا حدی بسیار نامعلوم است، هرچند در یک کارآزمایی که اخیراً انجام گرفته، هیچ‌گونه تأثیر اضافی از افزودن گلاتیرامر استات به IFN-β-1a با دوز پایین و هفته‌ای یک بار مشاهده نشده است.

پزشکان به‌رغم این نادانسته‌ها، باید بر اساس بهترین شواهد موجود و ملاحظات عملی، تصمیم‌گیری کنند. در یک رویکرد منطقی، تصمیم‌گیری ابتدایی بر اساس دو سطح از تهاجم بیماری طبقه‌بندی شده است **(شکل ۴-۴۵۸)**.

سیر ابتدایی خفیف اگر بیماری اخیراً آغاز شده باشد یا نتیجهٔ معاینه طبیعی باشد یا حداقل اختلال وجود داشته باشد (EDSS معادل ۲/۵ یا کمتر) یا فعالیت بیماری اندک باشد، تجویز داروی تزریقی (IFN-β یا گلاتیرامر



شکل ۴- ۴۵۸ **تصمیم‌گیری درمانی برای اسکلروز متعدد (MS).** *می‌تواند شامل کارآزمایی‌هایی بر روی فرآورده‌های مختلف اینترفرون بتا (IFN-β) باشد، به‌ویژه انتقال از برنامهٔ دوزبندی هفتگی (آوونکس) به برنامهٔ دوزبندی با دفعات بیشتر (مانند ربیف، بتاسرون/ اکستاویا). از گزینه‌های دیگر می‌توان به تجویز ناتالیزوماب به بیماران مبتلا به ویروس JC اشاره کرد.

استات) یا خوراکی (DMF، فینگولومید، یا تریفلونومید) منطقی خواهد بود. اگرچه مقایسهٔ یک- به- یک وجود ندارد، ولی پژوهشگران معتقدند اثربخشی ناتالیزوماب بیش از این داروهای دیگر باشد، و لذا این درمان را می‌توان حتی در بیمارانی با حداقل ابتلا و فاقد آنتی‌بادی ضد JCV در نظر داشت. داروهای تزریقی (IFN-β و گلاتیرامر استات) از نظر مدارک بی‌خطر بودن، برتر بوده، ولی به‌دلیل نیاز به تزریق‌های مکرر، موجب آزردگی خاطر بیمار شده و دارای عوارضی هستند که سبب عدم پایبندی بیمار به درمان می‌شوند. برخی از داروهای خوراکی (DMF و فینگولیمود) احتمالاً اثربخشی بیشتری در مقایسه با داروهای تزریقی دارند، ولی خطرات بلندمدت آنها اکثراً ناشناخته است، DMF حداقل در ابتدای دورهٔ درمان سبب ایجاد علایم گوارشی آزاردهنده در بسیاری از بیماران می‌شود (که البته می‌توان آنها را با آغاز درمان با یک‌چهارم دوز کامل و افزایش تدریجی آن تا دوز کامل کاهش داد)، و فینگولیمود نیز می‌تواند سبب ایجاد برادیکاردی و سایر اختلالات قلبی با اهمیت بالینی نامشخص شود. تریفلونومید ممکن است اثربخشی کمتری در مقایسه با سایر داروهای خوراکی داشته باشد، و نگرانی‌هایی دربارهٔ خطرات احتمالی طولانی‌مدت آن برای بارداری وجود دارد. مع‌الوصف، بی‌خطر بودن آن در بلندمدت احتمالاً به‌اثبات رسیده است، زیرا بدن انسان به‌طور گسترده‌ای با آن تماس داشته است؛ این دارو، متابولیت فعال لفلونومید قلمداد می‌شود که مدت‌ها قبل به‌تأیید FDA رسیده است.

سیر ابتدایی متوسط یا شدید در بیماری کاملاً فعال یا اختلال متوسط (EDSS بیش از ۲/۵)، داروی خوراکی

بسیار اثربخش (DMF یا فینگولومید)، یا چنانچه بیمار فاقد آنتی‌بادی ضد JCV باشد، درمان با انفوزیون ناتالیزوماب توصیه می‌شود.

صرف‌نظر از اینکه چه دارویی ابتدا انتخاب می‌شود، درمان باید احتمالاً در بیمارانی که همچنان دچار عود بوده یا اختلال نورولوژیک پیشرونده داشته یا همچنان شواهدی از فعالیت بدون علامت در MRI دارند تغییر داده شود (شکل ۴-۴۵۸).

تأثیر بلندمدت این درمان‌ها بر روی سیر بیماری هنوز هم مورد اختلاف نظر است، هرچند نتایج چندین مطالعهٔ اخیر نشان داده‌اند که این داروها سبب بهبود فرجام بلندمدت MS و از جمله طولانی‌تر کردن مدت زمان ابتلا به برخی کم‌توانی‌ها (مانند SPMS و نیاز به کمک برای جابجایی) و کاهش بیمارمندی ناشی از MS می‌شوند. این فواید، هنگامی بارزتر هستند که درمان در مرحلهٔ ابتدایی بیماری در RRMS آغاز شود. مع‌هذا، متأسفانه علایم پیشرونده‌ای که تا پیش از آغاز درمان حالت تثبیت‌شده پیدا کرده‌اند، پاسخ درمانی مطلوبی به این درمان‌های تعدیل‌کنندهٔ بیماری نشان نمی‌دهند. از آنجایی که علایم پیشرونده، احتمالاً در اثر تخریب تجمعی آکسون و نورون ایجاد می‌شوند، بسیاری از متخصصان امروزه معتقدند که درمان بسیار زودهنگام با استفاده از نوعی داروی تعدیل‌کنندهٔ بیماری، برای اکثر بیماران مبتلا به MS مناسب است. البته به‌تأخیر انداختن درمان در سه گروه بیماران زیر نیز ممکن است منطقی باشد: (۱) بیماران دارای نتیجهٔ معاینهٔ نورولوژیک طبیعی؛ (۲) بیماران دچار یک حملهٔ واحد یا دفعات اندک حمله؛ و (۳) بیماران دارای بار پایین بیماری در ارزیابی به‌عمل آمده توسط MRI. مع‌هذا، بیمارانی که درمان نمی‌شوند، باید به‌دقت با استفاده از MRI مغز دوره‌ای پیگیری شوند؛ اگر در این MRIها، شواهدی از بیماری بدون علامت ولی در جریان دیده شود، نیاز به درمان باید مجدداً ارزیابی شود. سرانجام اینکه، کمبود ویتامین D باید در تمامی بیماران دچار MS اصلاح شود، که این امر معمولاً مستلزم تجویز مکمل خوراکی ویتامین D_3 با دوز ۴۰۰۰ تا ۵۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز است.

درمان‌های تعدیل‌کنندهٔ بیماری برای MS پیشرونده

SPMS IFN-β با دوز بالا، احتمالاً در آن دسته از بیماران دچار SPMS که همچنان عودهای حاد را تجربه می‌کنند، اثرات مفیدی را در پی دارد. IFN-β احتمالاً در آن دسته از بیماران دچار SPMS که فاقد حملات حاد هستند، بی‌تأثیر خواهد بود. در این جمعیت از بیماران، هیچ‌یک از داروهای دیگر مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. اگرچه میتوکسانترون برای درمان بیماران مبتلا به MS پیشرونده به‌تأیید رسیده است، ولی جمعیت مذکور در کارآزمایی آزمایشی مورد نظر، تحت مطالعه قرار نگرفته بود. بنابراین، نمی‌توان هیچ‌گونه توصیهٔ مبتنی بر شواهد را برای تجویز آن به این دسته از بیماران ارائه داد.

PPMS هیچ‌گونه درمانی نتوانسته است به‌نحوی متقاعدکننده، سیر بیماری PPMS را تعدیل کند. یک کارآزمایی بالینی مرحلهٔ ۳ تجویز گلاتیرامر استات به بیماران PPMS به‌دلیل فقدان کارایی، متوقف شده است. نتیجهٔ کارآزمایی مرحلهٔ ۲/۳ تجویز آنتی‌بادی تک‌دودمانی ریتوکسیماب (ضد CD20) به بیماران PPMS نیز منفی بوده است، ولی در تحلیل ثانویهٔ از پیش برنامه‌ریزی شده، به‌نظر رسید که این درمان به‌میزانی متوسط سبب کاهش سرعت پیشرفت کم‌توانی در بیمارانی می‌شود که در بدو مراجعه، دارای ضایعات جذب‌کنندهٔ گادولینیوم هستند؛ نتایج یک کارآزمایی پیگیرانه که بر روی نوعی داروی ضد CD20 تک‌دودمانی کاملاً انسانی (اوکرلیزوماب) انجام شده است، به‌زودی در دسترس قرار خواهد گرفت.

گزینه‌های درمانی off-label[1] برای RRMS و SPMS

آزاتیوپرین (۲-۳mg/kg در روز) عمدتاً در SPMS مورد استفاده قرار گرفته است. فراتحلیل‌های انجام شده بر روی کارآزمایی‌های منتشر شده، نشان می‌دهند که

۱- داروهای off-label، داروهایی هستند که به تأیید FDA نرسیده، ولی متخصصان رشتهٔ مربوطه، به اثربخشی آنها اعتقاد داشته و آنها را با مسئولیت خویش تجویز می‌کنند ـ مترجم.

آزاتیوپرین تأثیر مختصری در کاهش میزان عود دارد، هرچند مفید بودن آن برای پیشگیری از پیشرفت کم‌توانی به‌اثبات نرسیده است.

پژوهشگران در یک مطالعه نشان دادند که *متوترکسات* (۲۰-۷/۵ میلی‌گرم در هفته) می‌تواند سبب کاهش سرعت پیشرفت اختلال عملکرد اندام فوقانی در SPMS شود. از آنجایی که احتمال ایجاد آسیب کبدی برگشت‌ناپذیر وجود دارد، برخی متخصصان انجام بیوپسی کورکورانه از کبد را پس از ۲ سال درمان توصیه می‌کنند.

سیکلوفسفامید ($۷۰۰ mg/m^2$، یک ماه در میان) می‌تواند برای آن دسته از بیماران مقاوم به درمان که سه شرط زیر را داشته باشند، مفید واقع گردد: (۱) از سایر جهات در سلامت مطلوب باشند؛ (۲) سرپا باشند؛ و (۳) سن کمتر از ۴۰ سال داشته باشند. از آنجایی‌که سیکلوفسفامید را می‌توان به‌مدت بیش از ۳ سال مصرف کرد، ممکن است در چنین شرایطی بر میتوکسانترون ارجحیت داشته باشد.

به‌نظر می‌رسد *ایمونوگلوبولین وریدی* (IvIg) که به‌صورت دوزهای ماهانه (تا 1g/kg) و تا ۲ سال تجویز می‌شود، بتواند سبب کاهش میزان‌های شعله‌وری سالانه شود. مع‌هذا، استفاده از آن به‌دلیل هزینهٔ بالا، پرسش‌هایی دربارهٔ دوز بهینه، و تردیدهایی دربارهٔ تأثیر مفید آن بر روی کم‌توانی بلندمدت، محدود است.

متیل‌پردنیزولون، که در یک مطالعه به‌صورت دوزهای بالای ماهانهٔ وریدی تجویز شده بود، سبب کاهش پیشرفت کم‌توانی گردیده است (مطالب قبلی را ببینید).

سایر ادعاهای درمانی

بسیاری از درمان‌های مطرح شده برای MS، هیچ‌گاه مورد بررسی دقیق علمی قرار نگرفته‌اند. از میان این درمان‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: رژیم‌های غذایی (مانند رژیم سوانک و غیره)، ویتامین‌هایی با دوزهای بسیار بالا، اُروتات کلسیم، نیش زنبور، آغوز گاو، اکسیژن پرفشار، پروکارین(ترکیبی از هیستامین و کافئین)، شلاته‌کردن، طب سوزنی، طب فشاری، داروهای گیاهی چینی مختلف، برداشتن پرکردگی‌های دندانی جیوه- آمالگام، و غیره. بیماران باید از توسل به درمان‌های پرهزینه یا اثبات‌نشدهٔ بالقوه خطرناک بپرهیزند. برای مثال، تاکنون هیچ مورد قابل اعتمادی از مسمومیت با جیوه که به MS تیپیک شباهت داشته باشد، مشاهده نشده است.

اگرچه نقش‌های بالقوه‌ای برای EBV، هرپس‌ویروس انسانی (HHV) ۶، یا کلامیدیا در ایجاد MS مطرح شده‌اند، ولی این گزارش‌ها تأیید نشده بوده، و درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها یا ترکیبات ضد ویروسی توصیه نمی‌شود.

در همین اواخر، پژوهشگران نارسایی مغزی- نخاعی مزمن (CCSVI) را به‌عنوان علت MS مطرح کرده‌اند، و مداخلهٔ عروقی- جراحی توصیه می‌شود. مع‌هذا، شکست پژوهشگران مستقل در حتی نزدیک شدن به رقم‌های ادعا شدهٔ ۱۰۰ درصد حساسیت و ۱۰۰ درصد اختصاصیت برای این روش تشخیصی، تردیدهایی جدی دربارهٔ اینکه CCSVI یک مقولهٔ واقعی باشد را برانگیخته است. بی‌تردید، باید تا هنگامی که اطلاعات علمی دقیق‌تری فراهم نیاید، از انجام هر گونه عمل جراحی بالقوه خطرناک اجتناب ورزید.

درمان علامتی

تشویق تمامی بیماران به توجه به سبک زندگی سالم و از جمله خوش‌بینی، رژیم غذایی سالم، و ورزش منظم تا حد قابل تحمل (مانند شنا که اغلب به‌دلیل تأثیر خنک‌کنندگی آب سرد، به‌خوبی تحمل می‌شود) مفید است. اصلاح کمبود ویتامین D با استفاده از ویتامین D خوراکی و توصیه به مصرف مکمل‌های غذایی دارای اسیدهای چرب غیر اشباع با زنجیرهٔ بلند (اُمگا- ۳) (که در ماهی‌های روغنی مانند سالمون وجود دارد) نیز اقدامی منطقی قلمداد می‌شود، زیرا این ترکیبات ممکن است در روند بیماریزایی MS نقش داشته باشند، ترکیباتی بی‌خطر هستند، و فوایدی برای سلامت کلی نیز در بر دارند.

آتاکسی/ لرزش در اغلب موارد مقاوم به درمان است. کلونازپام، ۲۰-۱/۵ میلی‌گرم در روز؛ پریمیدون، ۲۵۰-۵۰ میلی‌گرم در روز؛ پروپرانولول، ۲۰۰-۴۰

میلی‌گرم در روز؛ یا اوندانسترون، ۱۶-۸ میلی‌گرم در روز می‌توانند مفید واقع شوند. وزنه‌های مچ دست گهگاه می‌توانند سبب کاهش لرزش در دست یا اندام فوقانی شوند. تالاموتومی یا تحریک عمقی مغز مورد استفاده قرار گرفته و با میزان‌های موفقیت مختلطی همراه بوده است.

اسپاستیسیته و *اسپاسم*، می‌توانند با فیزیوتراپی، ورزش منظم، و نرمش‌های کششی بهبود یابند. پرهیز از عوامل برانگیزاننده (عفونت‌ها، توده‌های متراکم مدفوعی، زخم‌های بستر) بسیار مهم است. از داروهای اثربخش می‌توان به بکلوفن (۱۲۰-۲۰ میلی‌گرم در روز)، دیازپام (۴۰-۲ میلی‌گرم در روز)، تیزانیدین (۳۲-۸ میلی‌گرم در روز)، دنترولین (۴۰۰-۲۵ میلی‌گرم در روز)، و سیکلوبنزاپرین هیدروکلرید (۶۰-۱۰ میلی‌گرم در روز) اشاره کرد. در اسپاستیسیتهٔ شدید، پمپ بکلوفن (که دارو را مستقیماً وارد CSF می‌کند) می‌تواند تسکین قابل‌ملاحظه‌ای را فراهم آورد.

ضعف را می‌توان گاهی با تجویز مسدودکننده‌های کانال پتاسیم مانند ۴- آمینوپیریدین (۴۰mg-۱۰ در روز) و ۴،۳- دی‌آمینوپیریدین (۸۰mg-۴۰ در روز) بهبود بخشید، به‌ویژه در مواردی که ضعف اندام تحتانی با توانایی جابجا شدن بیمار تداخل می‌کند. FDA، ۴- آمینوپیریدین را با دوز ۲۰mg در روز تأیید کرده است، که این دارو را می‌توان به‌صورت دالفامپریدین (آمپیرا) یا با قیمت پایین‌تر و از طریق داروخانه‌های سازندهٔ داروهای ترکیبی تهیه کرد. نگرانی اصلی در زمینهٔ مصرف این داروها، احتمال ایجاد تشنج در دوزهای بالا است.

درد، با تجویز داروهای ضد تشنج (کاربامازپین، ۱۰۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز؛ فنی‌توئین، ۶۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم در روز؛ گاباپنتین، ۳۶۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم در روز؛ یا پره‌گابالین، ۳۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز)، داروهای ضد افسردگی (آمی‌تریپ‌تیلین، ۱۵۰-۲۵ میلی‌گرم در روز؛ نورتریپ‌تیلین، ۱۵۰-۲۵ میلی‌گرم در روز؛ دزیپیرامین، ۳۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز؛ یا ونلافاکسین، ۲۲۵-۷۵ میلی‌گرم در روز)، یا داروهای ضد آریتمی (مکسیلتین، ۹۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم در روز) درمان می‌شود. اگر این روش‌ها با شکست مواجه شوند، بیماران را باید به یک برنامهٔ جامع کنترل درد ارجاع داد.

بهترین روش ادارهٔ درمان *اختلال عملکرد مثانه*، انجام تست‌های یورودینامیک است. محدود کردن مصرف مایعات در هنگام عصر یا تخلیهٔ مکرر ارادی ادرار، می‌تواند به درمان *هیپررفلکسی دتروسور* کمک کند. اگر این روش‌ها ناکارآمد باشند، پروپانتلین برمید (۱۵-۱۰ میلی‌گرم در روز)، اُکسی‌بوتینین (۱۵-۵ میلی‌گرم در روز)، هیوسیامین سولفات (۰/۷۵-۰/۵ میلی‌گرم در روز)، تولترودین تارترات (۴-۲ میلی‌گرم در روز)، یا سولیفناسین (۱۰-۵ میلی‌گرم در روز) ممکن است مفید واقع شوند. تجویز هم‌زمان پسودوافدرین (۶۰-۳۰ میلی‌گرم در روز) گهگاه مفید خواهد بود.

دیس‌سینرژی دتروسور/ اسفنکتر ممکن است به فنوکسی‌بنزامین (۲۰-۱۰ میلی‌گرم در روز) یا ترازوسین هیدروکلرید (۲۰-۱ میلی‌گرم در روز) پاسخ دهد. از بین رفتن انقباض رفلکسی دیوارهٔ مثانه ممکن است به بتانکول (۱۵۰-۳۰ میلی‌گرم در روز) پاسخ دهد. مع‌هذا، هر دوی این اختلالات در اغلب موارد انجام سونداژ را الزامی می‌سازند.

عفونت‌های دستگاه ادراری باید به‌سرعت درمان شوند. بیمارانی که حجم ادرار باقی‌مانده پس از تخلیهٔ ادرار در آنها بالا است، مستعد ابتلا به عفونت هستند. پیشگیری از طریق اسیدی کردن ادرار (با تجویز ویتامین C یا عصارهٔ قره‌قات) سبب مهار برخی باکتری‌ها می‌شود. تجویز پیشگیرانهٔ آنتی‌بیوتیک‌ها گاهی ضروری بوده ولی ممکن است سبب کلنیزاسیون ارگانیسم‌های مقاوم شود. سونداژ متناوب می‌تواند به پیشگیری از عفونت‌های راجعه کمک کند.

درمان یبوست شامل مصرف مایعات و رژیم‌های غنی از فیبر است. ملین‌های طبیعی یا غیرطبیعی ممکن است مفید واقع شوند. *بی‌اختیاری مدفوع* ممکن است به کاهش میزان فیبر در رژیم غذایی پاسخ دهد.

افسردگی باید درمان شود. داروهای مفید در این میان عبارت‌اند از مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین (فلوکستین، ۸۰-۲۰ میلی‌گرم در روز، یا سرترالین، ۲۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز)، ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (آمی‌تریپ‌تیلین، ۱۵۰mg-۲۵ در روز؛

نورتریپ‌تیلین، ۱۵۰mg-۲۵ در روز؛ یا دزیپیرامین، ۳۰۰mg-۱۰۰ در روز)، و ضد افسردگی‌های غیر سه‌حلقه‌ای (ونلافاکسین، ۲۲۵mg-۷۵ در روز).

خستگی ممکن است با استفاده از ابزارهای کمکی، وجود کمک در منزل، یا درمان موفقیت‌آمیز اسپاستیسیته بهبود یابد. برای بیماران دچار شب‌ادراری مکرر ممکن است تجویز نوعی داروی آنتی‌کولینرژیک در هنگام رفتن به بستر مفید واقع شود. خستگی MS اولیه ممکن است به آمانتادین (۲۰۰mg در روز)، متیل‌فنیدیت (۲۵mg-۵ در روز)، یا مودافینیل (۴۰۰mg-۱۰۰ در روز) پاسخ دهد.

مشکلات شناختی ممکن است به تجویز نوعی مهارکنندهٔ کولین‌استراز به‌نام دونه‌پزیل هیدروکلرید (۱۰ میلی‌گرم در روز) پاسخ دهند.

علایم حمله‌ای، پاسخ چشمگیری را نسبت به داروهای ضدتشنج با دوز پایین (استازولامید، ۶۰۰mg-۲۰۰ در روز؛ کاربامازپین، ۴۰۰mg-۵۰ در روز؛ فنی‌توئین، ۳۰۰mg-۵۰ در روز؛ یا گاباپنتین، ۱۸۰۰mg-۶۰۰ در روز) نشان می‌دهند.

حساسیت به گرما ممکن است به پرهیز از گرما، استفاده از دستگاه‌های خنک‌کننده، یا پتوهای خنک‌کننده پاسخ دهد.

اختلال عملکرد جنسی را می‌توان با مصرف ترکیبات لغزنده‌کننده جهت کمک به تحریک ناحیهٔ تناسلی و برانگیختگی جنسی کاهش داد. درمان درد، اسپاستیسیته، خستگی، و اختلال عملکرد مثانه/ روده نیز می‌تواند مفید واقع شود. سیلدنافیل (۱۰۰mg-۵۰ در روز)، تادالافیل (۲۰mg-۵ در روز)، یا واردنافیل (۲۰mg-۵ در روز) که ۲-۱ ساعت پیش از نزدیکی مصرف می‌شوند، اکنون درمان استاندارد برای حفظ نعوظ قلمداد می‌گردند.

درمان‌های تجربی نویدبخش

هم‌اکنون کارآزمایی‌های بالینی پرشماری در دست انجام هستند، از جمله مطالعاتی بر روی: (۱) آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی ضد CD20 جهت تهی‌کردن ذخایر سلول‌های B و آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی ضد گیرندهٔ IL-2؛ (۲) آنتاگونیست‌های خوراکی و انتخابی گیرندهٔ اسفنگوزین-۱- فسفات، جهت انباشتن لنفوسیت‌ها در اعضای لنفاوی ثانویه؛ (۳) استریول جهت القای حالت شبیه به بارداری؛ (۴) مولکول‌هایی برای افزایش میلین‌سازی مجدد؛ و (۵) پیوند مغز استخوان.

واریانت‌های بالینی MS

MS حاد (واریانت ماربورگ)، نوعی فرآیند میلین‌زدای برق‌آسا است که در برخی موارد، ظرف مدت ۲-۱ سال به‌صورت بی‌امان به‌سمت مرگ پیشرفت می‌کند. معمولاً هیچ‌گونه فروکشی وجود ندارد. در مواردی که MS حاد با یک ضایعهٔ منفرد و معمولاً غاری تظاهر می‌کند، در اغلب موارد باید به تومور مغزی شک کرد. در چنین مواردی، معمولاً بیوپسی از مغز انجام می‌گیرد تا تشخیص محرز گردد. به‌نظر می‌رسد که در اکثر موارد، نوعی فرآیند با واسطهٔ آنتی‌بادی در ایجاد این روند نقش داشته باشد. به‌نظر نمی‌رسد واریانت ماربورگ به‌دنبال عفونت یا واکسیناسیون ایجاد شود، و مشخص نیست که آیا این سندرم، شکل بسیار شدیدی از MS است یا یک بیماری دیگر. هیچ‌گونه کارآزمایی شاهدداری بر روی درمان آن انجام نشده است؛ پژوهشگران، گلوکورتیکوئید با دوز بالا، تعویض پلاسما، و سیکلوفسفامید را آزمایش کرده‌اند، ولی فواید آنها قطعی نبوده است.

نورومیلیت اُپتیکا

نورومیلیت اُپتیکا (NMO؛ بیماری دویک) نوعی اختلال التهابی تهاجمی است که با حملات راجعهٔ ON و میلیت مشخص می‌شود **(جدول ۷-۴۵۸)**. NMO در زنان شایع‌تر از مردان بوده (با نسبت بیش از ۳ به ۱)، معمولاً در دوران کودکی یا اوایل دوران بزرگسالی آغاز شده ولی می‌تواند در هر سنی رخ دهد، و در مقایسه با آسیایی‌تبارها و آفریقایی‌تبارها، در سفیدپوستان ناشایع است. حملات ON می‌توانند دوطرفه (که در MS نادر است) یا یک‌طرفه باشند؛ میلیت می‌تواند شدید و عرضی باشد (که در MS نادر است) و معمولاً از جهت طولی، گسترده است و سه قطعهٔ مهره‌ای مجاور یا بیشتر را درگیر می‌سازد. باز هم برخلاف MS، علایم پیشرونده در NMO دیده نمی‌شوند. پژوهشگران قبلاً معتقد بودند که MRI مغز در NMO طبیعی است، ولی امروزه دریافته‌اند که در قریب به

جدول ۷-۴۵۸	معیارهای تشخیصی نورومیلیت اُپتیکا
الزامی:	
۱. نوریت اُپتیک	
۲. میلیت عرضی حاد	
تأییدکننده (وجود ۲ معیار از ۳ معیار ضروری است):	
۱. ضایعهٔ نخاعی گسترده در جهت طولی که ۳ قطعهٔ مهره‌ای یا بیشتر را درگیر می‌سازد	
۲. طبیعی بودن تصویر MRI مغز یا برآورده نکردن معیارهای اسکلروز متعدد	
۳. مثبت بودن آکواپورین- ۴ در سرم	

نیمی از موارد، ضایعاتی وجود دارند که بخش‌های زیر را درگیر می‌سازند: هیپوتالاموس، و در نتیجه ایجاد نوعی اندوکرینوپاتی؛ بخش تحتانی ساقهٔ مغزی که به‌صورت سرفهٔ مقاوم یا استفراغ ناشی از درگیری منطقهٔ postrema در بخش تحتانی بصل‌النخاع تظاهر می‌کند؛ یا نیمکره‌های مغزی که سبب ایجاد علایم کانونی، انسفالوپاتی، یا تشنج می‌شوند. ضایعات بزرگ MRI در نیمکره‌های مغزی ممکن است بدون علامت باشند، گاهی نمای «ابری- شکل» داشته باشند، و برخلاف ضایعات MS، در اغلب موارد تخریب‌کننده نبوده و می‌توانند به‌طور کامل بهبود یابند. ضایعات MRI در نخاع معمولاً شامل مناطق کانونی از تورم و تخریب بافتی همراه با جذب مادهٔ حاجب هستند که سه قطعهٔ نخاع یا بیشتر را درگیر می‌سازند، و در توالی‌های محوری، بر روی مادهٔ خاکستری نخاع متمرکز هستند. یافته‌های CSF عبارت‌اند از پلئوسیتوز بیشتر از آنچه در MS دیده می‌شود، که در برخی موارد با نوتروفیل و ائوزینوفیل نیز همراه است؛ OCBها ناشایع بوده، و در کمتر از ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به NMO دیده می‌شوند. پاتولوژی NMO عبارت است از نوعی آستروسیتوپاتی متمایز همراه با التهاب، از بین رفتن آستروسیت‌ها، و رنگ نگرفتن نوعی پروتئین کانال آب به‌نام آکواپورین- ۴ در هنگام استفاده از رنگ‌آمیزی ایمنی- بافتی- شیمیایی، به‌علاوهٔ ضخیم‌شدن دیوارهٔ عروق خونی، میلین‌زدایی، و رسوب آنتی‌بادی و کمپلمان.

NMO را بهتر است نوعی سندرم دارای علل متعدد بدانیم. تا ۴۰ درصد از بیماران، دچار نوعی اختلال خود- ایمنی سیستمیک هستند، که در اغلب موارد لوپوس اریتماتوی سیستمیک، سندرم شوگرن، واسکولیت همراه با آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل دور هسته‌ای (p-ANCA)، میاستنی گراو، تیروئیدیت هاشیموتو، یا بیماری بافت همبند مختلط می‌باشند. در برخی دیگر از بیماران، آغاز بیماری ممکن است با عفونت حاد ناشی از VZV، EBV، HIV، یا سل همراه باشد. به‌نظر می‌رسد مواردی نادر نیز پارانئوپلاستیک بوده و با سرطان‌های پستان یا ریه یا سرطان‌های دیگر همراه باشند. مع‌هذا، NMO در اغلب موارد نهان‌زاد است. NMO معمولاً با گذشت زمان، فرد را ناتوان می‌سازد؛ در یک مجموعه از بیماران، نارسایی تنفسی ناشی از میلیت گردنی، در یک سوم بیماران وجود داشت، و با گذشت ۸ سال پس از آغاز بیماری، ۶۰ درصد از بیماران نابینا شده و بیش از نیمی از آنان دچار فلج دایمی یک یا چند اندام شده بودند.

نوعی اتوآنتی‌بادی کاملاً اختصاصی برعلیه آکواپورین- ۴، در سرم تقریباً دوسوم بیمارانی که تشخیص بالینی NMO برای‌شان مطرح است، وجود دارد. خطر عودهای بعدی در بیماران با تست سرمی مثبت، بسیار بالا است؛ بیش از نیمی از آنان در صورت عدم درمان، عود را تجربه خواهند کرد. آکواپورین- ۴ در زوائد پایی آستروسیت‌ها در درست در مقابل سطوح اندوتلیومی و نیز در نواحی اطراف گرهی نزدیک به گره‌های رانویه قرار دارد. این احتمال وجود دارد که آنتی‌بادی‌های آکواپورین- ۴، بیماریزا باشند، زیرا انتقال نافعال آنتی‌بادی‌ها از بیماران مبتلا به NMO به حیوانات آزمایشگاهی، سبب ایجاد علایم بافت‌شناختی این بیماری می‌شود.

هنگامی که MS، آسیایی‌تبارها یا آفریقایی‌تبارها را مبتلا می‌سازد، ضایعات میلین‌زدا عمدتاً نخاع و عصب بینایی را درگیر می‌سازند، و زیرنوعی از MS به‌نام *MS بینایی- نخاعی* را ایجاد می‌کنند. نکتهٔ جالب آن است که در سرم برخی بیماران دچار MS بینایی- نخاعی، آنتی‌بادی‌های ضد آکواپورین- ۴ وجود دارد، که نشان می‌دهد چنین مواردی، بیانگیر نوعی اختلال طیف NMO هستند.

درمان نورومیلیت اُپتیکا

درمان‌های تعدیل‌کنندهٔ بیماری، چندان در NMO مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. حملات حاد NMO معمولاً با استفاده از دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها (سولومدرول، ۲-۱ گرم در روز به‌مدت ۱۰-۵ روز و سپس قطع

تدریجی با استفاده از پردنیزولون) درمان می‌شوند. تعویض پلاسما (معمولاً ۷ نوبت تعویض یک‌روز در میان با ۱/۵ حجم پلاسما) نیز به‌صورت تجربی برای دوره‌های حادی که به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ نمی‌دهند، مورد استفاده قرار گرفته است. با توجه به سیر طبیعی نامطلوب NMO درمان‌نشده، پیشگیری از عود برای اکثر بیماران و با استفاده از یکی از رژیم‌های زیر توصیه می‌شود: میکوفنولات موفتیل (۲۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز و افزایش تدریجی تا دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز)؛ تهی کردن ذخایر سلول B با استفاده از آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضد CD-20 (ریتوکسیماب)، یا ترکیبی از گلوکوکورتیکوئیدها (۵۰۰ میلی‌گرم متیل‌پردنیزولون وریدی روزانه به‌مدت ۵ روز؛ و سپس پردنیزولون خوراکی با دوز 1mg/kg در روز به‌مدت ۲ ماه، و سپس قطع تدریجی آن) به‌علاوهٔ آزاتیوپرین با دوز 2mg/kg در روز که از هفتهٔ سوم آغاز می‌شود. شواهد موجود نشان می‌دهند که استفاده از IFN-β اثربخش نبوده و حتی ممکن است به‌صورت متناقض، سبب افزایش خطر عود NMO شود.

انسفالومیلیت منتشر حاد

انسفالومیلیت منتشر حاد (ADEM) دارای سیری تک‌مرحله‌ای بوده و در اغلب موارد با نوعی عفونت قبلی همراه است (انسفالومیلیت پس از عفونت)؛ حدود ۵ درصد از موارد ADEM، به‌دنبال ایمن‌سازی رخ می‌دهند (انسفالومیلیت پس از واکسن). ADEM در کودکان به‌مراتب شایع‌تر از بزرگسالان بوده، و بسیاری از بزرگسالانی که در ابتدا تصور می‌شود به ADEM مبتلا شده‌اند، بعداً عودهای دیررسی را تجربه می‌کنند که معیارهای MS یا نوعی اختلال التهابی مزمن دیگر مانند واسکولیت، سارکوئید، یا لنفوم را برآورده می‌سازند. شاه‌علامت ADEM، عبارت است از وجود کانون‌های کوچک بسیار پراکنده‌ای از میلین‌زدایی و التهاب اطراف بطنی، یعنی در نقطهٔ مقابل ضایعات میلین‌زدای درهم‌آمیختهٔ بزرگ‌تر که تیپیک MS هستند. در انفجاری‌ترین شکل ADEM که لُکوانسفالیت خونریزی‌دهندهٔ حاد نامیده می‌شود، ضایعات، واسکولیتی و خونریزی‌دهنده بوده، و سیر بیماری نیز مصیبت‌بار است.

انسفالومیلیت پس از عفونت، اغلب با اگزانتم‌های ویروسی دوران کودکی همراه است. عفونت با ویروس سرخک، شایع‌ترین عفونت قبل از این بیماری است (۱ مورد در هر ۱۰۰۰ مورد). انسفالومیلیت ناشی از سرخک هنوز هم در سرتاسر جهان شایع است، هرچند استفاده از واکسن زندهٔ سرخک سبب کاهش چشمگیر میزان بروز آن در کشورهای توسعه‌یافته شده است. بیماری شبه- ADEM به‌ندرت پس از واکسیناسیون با واکسن زندهٔ سرخک دیده می‌شود (۲-۱ مورد در هر 10^6 مورد ایمن‌سازی). ADEM امروزه بیشتر با عفونت‌های واریسلا (آبله‌مرغان) همراه است (۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰-۴۰۰۰ مورد)؛ ضمن آنکه ممکن است متعاقب عفونت با سرخجه، اوریون، آنفلوانزا، پاراآنفلوانزا، EBV، HHV-6، HIV، سایر ویروس‌ها، و *مایکوپلاسما پنومونیه* نیز دیده شود. برخی بیماران ممکن است نوعی عفونت غیر اختصاصی دستگاه تنفسی فوقانی داشته یا به هیچ بیماری قبلی شناخته‌شده‌ای مبتلا نباشند. علاوه بر سرخک، انسفالومیلیت پس از واکسن ممکن است متعاقب تجویز واکسن‌هایی برای آبله (۵ مورد در هر ۱ میلیون)، هاری Semple، و انسفالیت ژاپنی نیز ایجاد شود. واکسن‌های جدید که نیازی به کشت ویروس در بافت CNS ندارند، سبب کاهش خطر ابتلا به ADEM شده‌اند.

تمامی شکل‌های ADEM احتمالاً در اثر پاسخ ایمنی با واکنش متقاطع نسبت به عامل عفونی یا واکسن ایجاد شده که متعاقباً سبب ایجاد پاسخ میلین‌زدای التهابی می‌گردد. اتو-آنتی‌بادی‌های ضد MBP و سایر آنتی‌ژن‌های میلین، در CSF برخی از بیماران مبتلا به ADEM یافت شده است. تلاش برای نشان دادن تهاجم مستقیم ویروس به CNS، با شکست همراه بوده است.

تظاهرات بالینی

در موارد شدید، آغاز بیماری به‌صورت ناگهانی بوده و پیشرفت آن سریع است (چند ساعت تا چند روز). در ADEM پس از عفونت، سندرم نورولوژیک مربوطه معمولاً در اواخر سیر بیماری ویروسی و با از بین رفتن اگزانتم آغاز می‌شود. تب مجدداً ظاهر شده، و سردرد، مننژیسم، و بی‌حالی با پیشرفت به‌سمت کوما ممکن است ایجاد شوند. تشنج شایع است. نشانه‌های بیماری نورولوژیک منتشر، همواره وجود دارند (مانند همی‌پارزی یا کوادری‌پارزی، پاسخ‌های کف‌پایی اکستانسور، از بین رفتن

رفلکس‌های تاندونی یا افزایش آنها، اختلال حسی، و درگیری ساقهٔ مغزی). در ADEM ناشی از آبله‌مرغان، درگیری مخچه اغلب بارز است. پروتئین CSF به‌میزان مختصری افزایش می‌یابد (۱/۵–۰/۵ گرم بر لیتر [۱۵۰–۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر]). پلئوسیتوز لنفوسیتی، معمولاً ۲۰۰ سلول در میکرولیتر یا بیشتر، در ۸۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد. گهگاه در روزهای ابتدایی بیماری، شمارش‌های بالاتر یا الگوی مختلط پلی‌مرفونوکلئر– لنفوسیتی در بیماران دیده می‌شود. نواربندی اُلیگوکلونال CSF به‌صورت گذرا گزارش شده است. MRI معمولاً تغییراتی گسترده را در مغز و نخاع نشان می‌دهد، که شامل افزایش شدت سیگنال مادهٔ سفید در توالی‌های T2 و بازیابی معکوس با جریان مایع همراه با جذب گادولینیوم در توالی‌های T1 هستند.

تشخیص

قابل اعتمادترین تشخیص، هنگامی داده می‌شود که شرح حالی از بیماری اگزانتمی ویروسی یا واکسیناسیون اخیر وجود داشته باشد. در موارد شدید همراه با درگیری عمدتاً مغزی، ممکن است رد انسفالیت حاد ناشی از عفونت با ویروس هرپس سیمپلکس یا سایر ویروس‌ها و از جمله HIV دشوار باشد (فصل ۱٦٤)؛ از بیماری‌های دیگری که باید مد نظر داشت می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: وضعیت‌های همراه با افزایش انعقادپذیری شامل سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید، واسکولیت، نوروسارکوئید، لنفوم اولیهٔ CNS، یا سرطان متاستاتیک. اگر MS به‌صورت انفجاری تظاهر کند، می‌تواند علایم و نشانه‌های ADEM را تقلید نماید، و به‌ویژه در بزرگسالان ممکن است نتوان این بیماری‌ها را در ابتدای امر از یکدیگر افتراق داد. آغاز هم‌زمان نشانه‌ها و علایم منتشر، در ADEM شایع ولی در MS نادر است. به‌همین ترتیب، منتزیسم، خواب‌آلودگی، کوما، و تشنج بیشتر به‌نفع ADEM هستند تا MS. در ADEM برخلاف MS، درگیری عصب بینایی معمولاً دوطرفه بوده و میلوپاتی عرضی نیز کامل است. یافته‌های MRI که به‌نفع ADEM هستند عبارت‌اند از اختلالات گسترده و نسبتاً متقارن در مادهٔ سفید، ضایعاتی در مادهٔ خاکستری قشری یا عقده‌های قاعده‌ای، و جذب گادولینیوم در تمامی مناطق غیرطبیعی. در نقطهٔ مقابل، وجود OCBها در CSF، در MS شایع‌تر است. در یک مطالعه که بر روی بیماران بزرگسالی انجام گرفت که در ابتدا تصور می‌شد به ADEM مبتلا هستند، ۳۰ درصد آنان عودهای دیگری را نیز در یک دورهٔ پیگیری ۳ ساله تجربه کرده، و لذا پژوهشگران تشخیص آنها را تغییر داده و به MS تبدیل کردند. گهگاه، بیماران دچار «ADEM راجعه» نیز گزارش شده‌اند (به‌ویژه کودکان)؛ با این حال، نمی‌توان این مقوله را از MS آتیپیک افتراق داد.

درمان انسفالومیلیت منتشر حاد

درمان اولیه، همانند موارد شعله‌وری NMO، تجویز گلوکوکورتیکوئیدها با دوز بالا است (مطالب قبلی را ببینید)؛ بسته به پاسخ، ممکن است لازم باشد درمان تا مدت ۸ هفته ادامه یابد. در بیمارانی که ظرف مدت چند روز پاسخی به درمان نشان نمی‌دهند، ممکن است انجام یک دوره تعویض پلاسما یا تجویز ایمونوگلوبولین وریدی مفید واقع شود. پیش‌آگهی، بیانگر شدت بیماری حاد زمینه‌ای است. در مجموعه‌های موردی اخیر شامل بزرگسالان مشکوک به ابتلا به ADEM، میزان‌های مرگ و میر ۲۰–۵ درصد گزارش شده، و بسیاری از بیمارانی که زنده مانده‌اند، دچار عواقب نورولوژیک دایمی هستند.



بخش ششم

اختلالات
عصب و عضله

۴۵۹ نوروپاتی محیطی

Anthony A. Amato, Richard J. Barohn

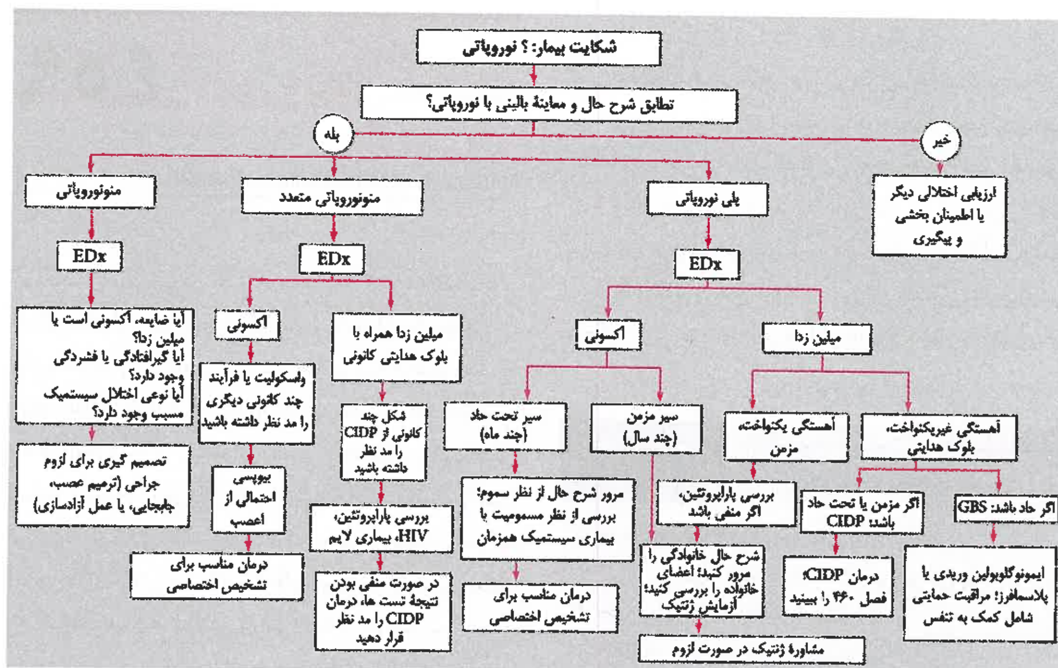
عصب‌های محیطی، از اجزای حسی، حرکتی، و خودمختار تشکیل یافته‌اند. بیماری‌ها می‌توانند جسم سلولی یک نورون یا زوائد محیطی آن (یعنی آکسون‌ها یا غلاف‌های میلین احاطه‌کنندهٔ آنها) را درگیر سازند. اکثر عصب‌های محیطی، مختلط بوده و حاوی رشته‌های حسی و حرکتی و خودمختار هستند. عصب‌ها را می‌توان به سه دستهٔ اصلی تقسیم کرد: میلین‌دار ضخیم، میلین‌دار نازک، و بدون میلین نازک. آکسون‌های حرکتی معمولاً رشته‌های میلین‌دار ضخیمی هستند که سرعت هدایت بالایی دارند (حدود ۵۰ متر بر ثانیه). رشته‌های حسی می‌توانند از هر سه نوع باشند. رشته‌های حسی با ضخیم، حس ارتعاش و حس عمقی را به مغز منتقل می‌کنند، درحالی‌که رشته‌های بدون میلین و میلین‌دار نازک‌تر، حس درد و حرارت را انتقال می‌دهند. عصب‌های خودمختار نیز قطر کمتری دارند. بنابراین، نوروپاتی‌های محیطی می‌توانند عملکرد حسی، حرکتی، یا خودمختار را چه به‌تنهایی و چه به‌صورت ترکیبی مختل سازند. نوروپاتی‌های محیطی به‌نوبهٔ خود به سه دستهٔ زیر تقسیم می‌شوند: نوروپاتی‌هایی که عمدتاً جسم سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (مانند نورونوپاتی یا گانگلیونوپاتی)، نوروپاتی‌هایی که عمدتاً میلین را تحت تأثیر قرار می‌دهند (میلینوپاتی)، و نوروپاتی‌هایی که عمدتاً آکسون را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این سه دستهٔ مختلف نوروپاتی محیطی، دارای ویژگی‌های بالینی و الکتروفیزیولوژیک متمایزی نیز هستند. در این فصل، برخورد بالینی با بیمار مشکوک به ابتلا به نوروپاتی محیطی و نیز نوروپاتی‌های اختصاصی مانند نوروپاتی‌های ارثی و اکتسابی مورد بحث قرار خواهد گرفت. **نوروپاتی‌های التهابی در فصل ۴۶۰ شرح داده خواهند شد.**

رویکرد کلی

پزشک در هنگام برخورد با بیمار مبتلا به نوروپاتی، سه هدف اصلی را دنبال می‌کند: (۱) شناسایی محل ضایعه، (۲) شناسایی علت آن، و (۳) تعیین درمان مناسب برای آن. هدف نخست، با گرفتن شرح حال کامل، انجام معاینهٔ نورولوژیک، و بررسی‌های الکترودیاگنوستیک و سایر بررسی‌های آزمایشگاهی تحقق می‌یابد (شکل ۱-۴۵۹). پزشک در هنگام جمع‌آوری این اطلاعات، هفت پرسش کلیدی را مطرح می‌کند (جدول ۱-۴۵۹)، که پاسخ آنها معمولاً می‌توانند به شناسایی دستهٔ پاتولوژی مربوطه منجر شود (جدول ۲-۴۵۹). به‌رغم بررسی‌های گسترده، در قریب به نیمی از بیماران، هیچ علتی هیچ‌گاه یافت نمی‌شود؛ این بیماران معمولاً دچار پلی‌نوروپاتی

جدول ۱-۴۵۹ رویکرد نسبت به اختلالات نوروپاتیک: هفت پرسش کلیدی

۱. چه سیستم‌هایی درگیر هستند؟
– حرکتی، حسی، خودمختار، یا حالات ترکیبی از آنها
۲. نحوهٔ توزیع ضعف چگونه است؟
– فقط دیستال است یا پروگزیمال و دیستال
– کانونی/ نامتقارن است یا متقارن
۳. ماهیت درگیری حسی چیست؟
– از بین رفتن حس حرارت یا درد سوزشی یا نافذ (مانند رشته‌های نازک)
– از بین رفتن حس ارتعاش یا حس عمقی (مانند رشته‌های ضخیم)
٤. آیا شواهدی از درگیری نورون حرکتی فوقانی وجود دارد؟
– بدون اختلال حسی
– همراه با اختلال حسی
۵. روند پیشرفت زمانی چگونه است؟
– حاد (چند روز تا ۴ هفته)
– تحت‌حاد (۸-۴ هفته)
– مزمن (بیش از ۸ هفته)
– تک‌مرحله‌ای، پیشرونده، یا همراه با عود و فروکش
٦. آیا شواهدی از نوروپاتی ارثی وجود دارد؟
– سابقهٔ خانوادگی نوروپاتی
– فقدان علایم حسی به‌رغم وجود نشانه‌های حسی
۷. آیا بیماری‌های طبی همراه نیز وجود دارند؟
– سرطان، دیابت قندی، بیماری بافت همبند یا سایر بیماری‌های خود- ایمنی، عفونت (مانند HIV، بیماری لایم، جذام)
– داروها و از جمله داروهای بدون نیاز به نسخهٔ پزشک که ممکن است سبب ایجاد نوعی نوروپاتی توکسیک شوند
– رویدادهای قبلی، مواد مخدر، توکسین‌ها



شکل ۱-۴۵۹ رویکرد به ارزیابی نوروپاتی‌های محیطی. CIDP، پلی‌رادیکولونوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن؛ EDx، الکترودیاگنوستیک؛ GBS، سندرم گیلن- باره؛ IVIg، ایمونوگلوبولین وریدی.

عمدتاً حسی بوده و مبتلا به پلی‌نوروپاتی حسی کریپتوژنیک (CSPN) یا نهان‌زاد قلمداد می‌شوند.

اطلاعات حاصل از شرح حال و معاینهٔ بالینی: هفت پرسش کلیدی (جدول ۱-۴۵۹)

۱. چه سیستم‌هایی درگیر هستند؟ تعیین این نکته مهم است که آیا علایم و نشانه‌های بیمار، حرکتی هستند یا حسی یا خودمختار یا ترکیبی از آنها. اگر بیمار فقط دچار ضعف بوده و هیچ‌گونه شواهدی از اختلال عملکرد حسی یا خودمختار را نشان نمی‌دهد، باید به فکر نوعی نوروپاتی حرکتی، اختلال در پیوستگاه عصبی- عضلانی، یا میوپاتی باشیم. برخی نوروپاتی‌های محیطی با اختلال عملکرد قابل‌ملاحظهٔ دستگاه عصبی خودمختار همراه هستند. علایم درگیری خودمختار عبارت‌اند از حملات غش یا سبکی سر ارتوستاتیک (وضعیتی)؛ عدم تحمل گرما؛ یا هرگونه اختلال عملکرد جنسی، مثانه، یا روده (فصل ۴۵۴). معمولاً افت فشارخون به صورت ارتوستاتیک و بدون افزایش متناسب در تعداد ضربان قلب وجود دارد. اختلال عملکرد خودمختار در غیاب دیابت باید پزشک را به احتمال وجود پلی‌نوروپاتی آمیلوئید مشکوک سازد. به‌ندرت، نوعی سندرم پان‌دیس‌اتونومیک (اختلال عملکرد کامل خودمختار) می‌تواند تنها تظاهر نوروپاتی محیطی و بدون وجود سایر یافته‌های حرکتی یا حسی باشد. اکثر نوروپاتی‌ها، عمدتاً ماهیتی حسی دارند.

۲. نحوهٔ توزیع ضعف چگونه است؟ مشخص ساختن الگوی ضعف (البته چنانچه وجود داشته باشد)، برای تشخیص ضروری بوده، و در این راستا باید به دو پرسش دیگر پاسخ دهیم: (۱) آیا این ضعف، فقط بخش دیستال اندام را مبتلا ساخته یا هم بخش پروگزیمال و هم بخش دیستال آن را؟ و (۲) آیا این ضعف، کانونی و نامتقارن است یا متقارن؟ ضعف پروگزیمال و دیستال متقارن، شاه‌علامت پلی‌نوروپاتی‌های میلین‌زدای ایمنی اکتسابی است- خواه شکل حاد (پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی حاد [AIDP]، که سندرم گیلن- باره [GBS] نیز نامیده می‌شود) و خواه شکل مزمن (پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن [CIDP]). نیازی به تأکید بیش از حد بر اهمیت

جدول ۲-۴۵۹ الگوهای مختلف اختلالات نوروپاتیک

الگوی ۱: ضعف پروگزیمال و دیستال متقارن همراه با اختلال حسی

در نظر داشته باشید: پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی (GBS و CIDP)

الگوی ۲: اختلال حسی دیستال متقارن با یا بدون ضعف دیستال

در نظر داشته باشید: پلی‌نوروپاتی حسی کریپتوژنیک (CSPN) یا نهان‌زاد، دیابت قندی و سایر اختلالات متابولیک، مواد مخدر، توکسین‌ها، خانوادگی (HSAN)، CMT، آمیلوئیدوز، و غیره

الگوی ۳: ضعف دیستال نامتقارن همراه با اختلال حسی

با درگیری عصب‌های متعدد

در نظر داشته باشید: CIDP چند- کانونی، واسکولیت، کرایوگلوبولینمی، آمیلوئیدوز، سارکوئید، عفونی (جذام، لایم، هپاتیت B، C، یا E، HIV، CMV)، HNPP، ارتشاح تومور

با درگیری عصب‌ها یا نواحی منفرد

در نظر داشته باشید: می‌تواند هر یک از موارد مذکور بوده، ولی می‌تواند رادیکولوپاتی، پلکسوپاتی، یا منونوروپاتی فشارنده نیز باشد

الگوی ٤: ضعف پروگزیمال و دیستال نامتقارن همراه با اختلال حسی

در نظر داشته باشید: پلی‌رادیکولوپاتی یا پلکسوپاتی ناشی از دیابت قندی، لنفوماتوز یا کارسینوماتوز مننژ، پلکسوپاتی ارثی (HNPP، HNA)، نهان‌زاد

الگوی ۵: ضعف دیستال نامتقارن بدون اختلال حسی

همراه با یافته‌های نورون حرکتی فوقانی

در نظر داشته باشید: بیماری نورون حرکتی

بدون یافته‌های نورون حرکتی فوقانی

در نظر داشته باشید: آتروفی عضلانی پیشرونده، آمیوتروفی تک‌اندامی جوانان (بیماری هیرایاما)، نوروپاتی حرکتی چند- کانونی، آکسونوپاتی حرکتی اکتسابی چند- کانونی

الگوی ٦: اختلال حسی متقارن و آرفلکسی دیستال همراه با یافته‌های نورون حرکتی فوقانی

در نظر داشته باشید: کمبود ویتامین B_{12}، ویتامین E، و مس، همراه با اضمحلال سیستمی مرکب به همراه نوروپاتی محیطی، لُکودیستروفی‌های ارثی (مانند آدرنومیلونوروپاتی)

الگوی ۷: ضعف سیستمیک بدون اختلال حسی

همراه با ضعف پروگزیمال و دیستال

در نظر داشته باشید: SMA

همراه با ضعف دیستال

در نظر داشته باشید: نوروپاتی حرکتی ارثی (SMA «دیستال») یا CMT آتیپیک

الگوی ۸: اختلال حسی عمقی نامتقارن بدون ضعف

علل نوعی نورونوپاتی حسی (گانگلیونوپاتی) را در نظر داشته باشید:

سرطان (پارانئوپلاستیک)

سندرم شوگرن

نورونوپاتی حسی نهان‌زاد (احتمالاً واریانت GBS)

سیس‌پلاتین و سایر ترکیبات شیمی‌درمانی

مسمومیت با ویتامین B_6

نورونوپاتی حسی ناشی از HIV

الگوی ۹: علایم و نشانه‌های خودمختار

نوروپاتی‌های همراه با اختلال بارز عملکرد خودمختار را در نظر داشته باشید:

نوروپاتی حسی و خودمختار ارثی

آمیلوئیدوز (خانوادگی و اکتسابی)

دیابت قندی

پان‌دیس‌اتونومی (می‌تواند واریانت سندرم گیلن- باره باشد)

پورفیری

نوروپاتی خودمختار ناشی از HIV

وین‌کریستین و سایر ترکیبات شیمی‌درمانی

علایم اختصاری: CIDP، پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن؛ CMT، بیماری شارکو- ماری- توث؛ CMV، سیتومگالوویروس؛ GBS، سندرم گیلن- باره؛ HNA، آمیوتروفی نورالژیک ارثی؛ HNPP، نوروپاتی ارثی همراه با استعداد به فلج‌های فشاری؛ HSAN، نوروپاتی حسی و خودمختار ارثی؛ SMA، آتروفی عضلانی نخاعی.

یافتن ضعف پروگزیمال و دیستال متقارن در بیماری که با هر دو علامت حسی و حرکتی مراجعه می‌کند، وجود ندارد، زیرا سبب شناسایی زیرمجموع، مهمی از بیمارانی می‌شود که دچار اختلال نوروپاتیک میلین‌زدای التهابی قابل درمان (مانند AIDP یا CIDP) هستند.

یافته‌های مربوط به الگوی ضعف نامتقارن یا چند- کانونی، سبب محدودتر شدن تشخیص افتراقی می‌شوند. برخی اختلالات نوروپاتیک ممکن است با ضعف یک‌طرفهٔ اندام تظاهر کنند. در غیاب علایم و نشانه‌های حسی، چنین ضعفی که ظرف مدت چند هفته یا چند ماه پیشرفت می‌کند، پزشک را نگران بیماری نورون حرکتی (مانند اسکلروز جانبی آمیوتروفیک [ALS]) خواهد کرد، ولی رد نوروپاتی حرکتی چند- کانونی که

ممکن است قابل درمان باشد نیز مهم خواهد بود (فصل ۴۵۲).

در بیماری که با علایم و نشانه‌های حرکتی و حسی حاد یا تحت‌حاد نامتقارن مراجعه می‌کند، باید به‌فکر رادیکولوپاتی‌ها، پلکسوپاتی‌ها، منونوروپاتی‌های فشارنده، یا منونوروپاتی‌های متعدد (مانند منونوروپاتی مولتیپلکس) باشیم.

۳. ماهیت درگیری حسی چیست؟ بیمار ممکن است دچار اختلال حس (کرخی)، تغییر حس نسبت به لمس (هیپرپاتی یا آلودینی)، یا حس‌های خودبخود ناراحت‌کننده (گزگز، سوزش، یا درد مبهم) باشد (فصل ۳۱). درد نوروپاتیک می‌تواند سوزشی، مبهم، و بدون محل دقیق (درد پروتوپاتیک) باشد (که احتمالاً توسط رشته‌های گیرندهٔ درد C چند- جنبه‌ای منتقل می‌شود) یا آنکه تیز و نافذ (درد اپی‌کریتیک) باشد (که توسط رشته‌های A- دلتا منتقل می‌شود). اگر حس درد و حرارت از بین برود ولی حس ارتعاش و تشخیص موقعیت به‌همراه قدرت عضلانی، و رفلکس‌های تاندونی عمقی حفظ شوند، و نتایج بررسی‌های هدایت عصبی نیز طبیعی باشند، وجود نوروپاتی رشته‌های نازک محتمل است. این نکته بسیار مهم است، زیرا محتمل‌ترین علت نوروپاتی رشته‌های نازک، در هنگامی که شناسایی می‌شود، دیابت قندی یا عدم تحمل گلوکز است. در چنین مواردی، باید نوروپاتی آمیلوئید را نیز در نظر داشت، ولی به‌رغم ارزیابی‌های گسترده، ماهیت اکثر این نوروپاتی‌های رشته‌های نازک، نهان‌زاد باقی می‌ماند.

اختلال شدید حس عمقی نیز تشخیص افتراقی را محدودتر خواهد کرد. بیماران مبتلا، حس عدم تعادل را به‌ویژه در تاریکی گزارش می‌کنند. معاینهٔ نورولوژیک که اختلال شدید حس عمقی به‌همراه از بین رفتن حس ارتعاش و طبیعی بودن قدرت را نشان دهد، باید پزشک را به‌فکر وجود نوعی نورونوپاتی حسی/ گانگلیونوپاتی بیاندازد (جدول ۲-۴۵۹، الگوی ۸). به‌طور اخص، اگر این اختلال، نامتقارن بوده یا اندام‌های فوقانی را بیش از اندام‌های تحتانی درگیر سازد، این الگو بیانگر نوعی فرآیند غیر وابسته به طول رشته‌ها خواهد بود که در نورونوپاتی‌های حسی دیده می‌شود.

۴. آیا شواهدی از درگیری نورون حرکتی فوقانی وجود دارد؟ اگر بیمار با علایم و نشانه‌های حسی دیستال متقارنی مراجعه کند که بر وجود نوروپاتی حسی دیستال دلالت دارند ولی شواهد دیگری نیز به‌نفع درگیری نورون حرکتی فوقانی متقارن وجود داشته باشند (فصل ۳۰)، پزشک باید به‌فکر اختلالی مانند اضمحلال سیستمی مرکب همراه با نوروپاتی باشد. شایع‌ترین علت این الگو، کمبود ویتامین B_{12} است، ولی باید سایر علل اضمحلال سیستمی مرکب همراه با نوروپاتی را نیز در نظر داشت (مانند کمبود مس، عفونت با HIV، بیماری کبدی شدید، آدرنومیلونوروپاتی).

۵. روند پیشرفت زمانی چگونه است؟ تعیین آغاز، طول مدت، و روند پیشرفت علایم و نشانه‌ها، مهم است. آیا سیر بیماری، حاد است (چند روز تا ۴ هفته) یا تحت‌حاد است (۸-۴ هفته) یا مزمن (بیش از ۸ هفته)؟ آیا سیر بیماری، تک‌مرحله‌ای است یا پیشرونده یا عودکننده؟ اکثر نوروپاتی‌ها، به‌تدریج ایجاد شده و ماهیت پیشرفت آهسته دارند. نوروپاتی‌های دارای تظاهرات حاد و تحت‌حاد عبارت‌اند از GBS، واسکولیت، و رادیکولوپاتی‌های ناشی از دیابت یا بیماری لایم. سیر عودکننده می‌تواند در CIDP و پورفیری دیده شود.

۶. آیا شواهدی از نوروپاتی ارثی وجود دارد؟ در بیماران دچار ضعف دیستال با سرعت پیشرفت آهسته ظرف مدت چندین سال و با علایم حسی بسیار مختصر ولی با اختلالات حسی چشمگیر در معاینهٔ بالینی، پزشک باید به‌فکر نوعی نوروپاتی ارثی (مانند بیماری شارکو- ماری- توث [CMT]) باشد. در معاینهٔ پاها ممکن است اختلالاتی در انگشتان و قوس کف پا (زیاد بودن قوس یا مسطح بودن آن، انگشتان چکشی) دیده شود؛ اسکولیوز نیز ممکن است وجود داشته باشد. در موارد مشکوک، ممکن است انجام بررسی‌های نورولوژیک و الکتروفیزیولوژیک، هر دو، بر روی اعضای خانواده نیز علاوه بر خود بیمار، ضرورت یابد.

۷. آیا بیمار، به بیماری طبی دیگری مبتلا است؟ پرس و جو دربارهٔ بیماری‌های طبی همراه (مانند دیابت قندی، لوپوس سیستمیک اریتماتو)؛ عفونت‌های قبلی یا همزمان (مانند بیماری اسهالی پیش از ابتلا به GBS)؛ اعمال جراحی (مانند کنارگذر معده و نوروپاتی‌های تغذیه‌ای)؛ داروها (نوروپاتی توکسیک)، و از جمله فرآورده‌های ویتامینی بدون نیاز به نسخهٔ پزشک (B_6)؛ الکل؛ عادات غذایی؛ و استفاده از دندان‌های

مصنوعی (مانند تثبیت‌کننده‌های حاوی روی که می‌تواند سبب ایجاد کمبود مس شود) مهم است.

رویکرد شناسایی الگو نسبت به اختلالات نوروپاتیک

بر اساس پاسخ‌های ارائه شده نسبت به هفت پرسش کلیدی مذکور، اختلالات نوروپاتیک را می‌توان بر اساس نحوهٔ توزیع یا الگوی درگیری حسی، حرکتی، و خودمختار، به چندین الگو تقسیم کرد (جدول ۲-۴۵۹). هر الگو، دارای تشخیص‌های افتراقی محدودی است. تشخیص نهایی، با استفاده از نکات راهنمای دیگر مانند سیر زمانی، وجود سیر حالات بیماری، شرح حال خانوادگی، و اطلاعات به‌دست آمده از بررسی‌های آزمایشگاهی تأیید می‌شود.

بررسی‌های الکترودیاگنوستیک

ارزیابی الکترودیاگنوستیک (EDx) بیماران مشکوک به نوروپاتی محیطی، شامل بررسی‌های هدایت عصبی (NCS) و الکترومیوگرافی (EMG) با سوزن است. به‌علاوه، بررسی عملکرد خودمختار نیز می‌تواند بسیار ارزشمند باشد. داده‌های الکتروفیزیولوژیک، اطلاعاتی اضافی را دربارهٔ نحوهٔ توزیع نوروپاتی مورد نظر فراهم خواهند آورد که سبب تأیید یا رد یافته‌های به‌دست آمده از شرح حال و معاینهٔ فیزیکی می‌شوند؛ و می‌توانند تأیید کنند که آیا اختلال نوروپاتیک مورد نظر، نوعی منونوروپاتی است یا منونوروپاتی متعدد (منونوروپاتی مولتی‌پلکس) یا رادیکولوپاتی یا پلکسوپاتی یا پلی‌نوروپاتی منتشر. به‌همین ترتیب، ارزیابی EDx می‌تواند مشخص سازد که آیا فرآیند مورد نظر، فقط رشته‌های حسی یا رشته‌های حرکتی یا رشته‌های خودمختار را درگیر ساخته است یا ترکیبی از آنها را. سرانجام اینکه، داده‌های الکتروفیزیولوژیک می‌توانند به افتراق آکسونوپاتی‌ها از میلینوپاتی‌ها و نیز افتراق اضمحلال آکسونی ثانویه به گانگلیونوپاتی‌ها از آکسونوپاتی‌های وابسته به طول شایع‌تر کمک کنند.

NCSها، بیشترین کمک را به طبقه‌بندی نوروپاتی در یکی از دو دستهٔ ناشی از اضمحلال عصبی یا ناشی از میلین‌زدایی قطعه‌ای می‌کنند (جدول ۳-۴۵۹). به‌طور کلی، پتانسیل‌های کم‌دامنهٔ دارای تأخیرهای دیستال نسبتاً حفظ شده، سرعت‌های هدایت، و پتانسیل‌های دیررس، به همراه فیبریلاسیون‌های

جدول ۳-۴۵۹ ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک، اضمحلال آکسونی در مقایسه با میلین‌زدایی قطعه‌ای

	اضمحلال آکسونی	میلین‌زدایی قطعه‌ای
بررسی‌های هدایت عصب حرکتی		
دامنهٔ CMAP	کاهش	طبیعی (به استثنای CB یا پراکندگی دیستال)
تأخیر دیستال	طبیعی	طولانی
سرعت هدایت	طبیعی	آهسته
مسدودشدن هدایت	وجود ندارد	وجود دارد
پراکندگی زمانی	وجود ندارد	وجود دارد
موج F	طبیعی یا وجود ندارد	طولانی یا وجود ندارد
رفلکس H	طبیعی یا وجود ندارد	طولانی یا وجود ندارد
بررسی‌های هدایت عصب حسی		
دامنهٔ SNAP	کاهش	طبیعی یا کاهش
تأخیر دیستال	طبیعی	طولانی
سرعت هدایت	طبیعی	آهسته
EMG با سوزن		
فعالیت خودبه‌خود		
فیبریلاسیون	وجود دارد	وجود ندارد
فاسیکولاسیون	وجود دارد	وجود ندارد
پتانسیل‌های واحد حرکتی		
فراخوانی	کاهش	کاهش
مرفولوژی	طولانی/ چندمرحله‌ای	طبیعی

علایم اختصاری: CB، مسدود شدن هدایت؛ CMAP، پتانسیل عمل حرکتی مرکب؛ EMG، الکترومیوگرافی؛ SNAP، پتانسیل عمل عصب حسی.

موجود در EMG با سوزن، بیانگر نوروپاتی آکسونی هستند. از سوی دیگر، سرعت پایین هدایت، طولانی شدت زمان تأخیر و پتانسیل‌های دیررس، دامنه‌های نسبتاً حفظ شده، و عدم وجود فیبریلاسیون در EMG با سوزن، بیانگر نوروپاتی میلین‌زدای اولیه هستند. آهسته‌شدن غیر یکنواخت سرعت هدایت، مسدود شدن هدایت، یا پراکندگی زمانی، بیشتر به‌نفع نوروپاتی

میلین‌زدای اکتسابی (مانند GBS یا CIDP) هستند تا نوروپاتی میلین‌زدای ارثی (مانند CMT نوع ۱).

از بررسی‌های خودمختار برای ارزیابی درگیری رشته‌های عصبی میلین‌دار کوچک (A- دلتا) یا بدون میلین (C) استفاده می‌شود. از این تست‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: پاسخ تعداد ضربان قلب به تنفس عمیق، تعداد ضربان قلب، و پاسخ فشار خون به مانور والسالوا و مایل کردن تخت و بررسی رفلکس آکسون سودوموتور کمی (فصل ۴۵۴). این بررسی‌ها به‌ویژه در بیماران دچار نوروپاتی خالص رشته‌های نازک یا نوروپاتی خودمختار مفید هستند که در آنها، نتیجهٔ NCSهای متداول، طبیعی است.

سایر اطلاعات آزمایشگاهی مهم

در بیماران دچار نوروپاتی محیطی متقارن منتشر، بررسی آزمایشگاهی استاندارد باید شامل شمارش کامل خون، تست‌های شیمیایی پایه (شامل الکترولیت‌های سرم و تست‌های عملکرد کلیوی و کبدی، گلوکز خون ناشتا [FBS]، HbA_{1C}، تجزیهٔ ادرار، تست‌های عملکرد تیروئید، B_{12}، فولات، سرعت رسوب گلبول قرمز [ESR]، فاکتور روماتوئید، آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای [ANA]، الکتروفورز پروتئین سرم [SPEP]، و ایمونوالکتروفورز یا ایمونوفیکساسیون)، و ادرار از نظر پروتئین بنس- جونز باشد. تعیین غلظت کمّی زنجیره‌های سبک آزاد سرم و نسبت کاپا/ لاندا، برای جستجوی گاموپاتی تک‌دودمانی، حساس‌تر از SPEP، ایمونوالکتروفورز، یا ایمونوفیکساسیون است، و لذا باید در صورت شک به آمیلوئیدوز انجام شود. در بیماران دچار نوروپاتی‌های میلین‌زدای اکتسابی و نیزه‌های M، بررسی اسکلتی باید انجام گیرد تا ضایعات لیتیک یا اُستئواسکلروتیک مشخص شوند. بیماران دچار گاموپاتی تک‌دودمانی باید به متخصص بیماری‌های خون ارجاع داده شوند تا در صورت لزوم، تحت بیوپسی مغز استخوان قرار گیرند. در بیماران دچار نوروپاتی‌های حسی دردناک، حتی در صورت طبیعی بودن FBS و HbA_{1C}، انجام تست تحمل گلوکز خوراکی توصیه می‌شود، زیرا در قریب به یک سوم از این بیماران، نتیجهٔ این تست غیر طبیعی است. علاوه بر تست‌های مذکور، بیماران دچار درگیری با الگوی منونوروپاتی مولتی‌پلکس، باید تحت بررسی واسکولیت قرار گیرند که خود شامل موارد زیر است: آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCA)، کرایوگلوبولین‌ها، سرولوژی هپاتیت، وسترن بلات برای بیماری لایم، HIV، و گاهی عیار سیتومگالوویروس (CMV).

امروزه اتوآنتی‌بادی‌های پرشماری (آنتی‌بادی‌های ضد گانگلیوزید گوناگونی) برای غربالگری نوروپاتی متداول برای بیماران دچار نوعی بیماری درمان‌پذیر به بازار عرضه شده‌اند. این اتوآنتی‌بادی‌ها فاقد هرگونه فایدهٔ بالینی اثبات‌شده یا فوایدی بیش از اطلاعات به‌دست آمده از معاینهٔ بالینی کامل و EDx دقیق هستند. غربالگری فلزات سنگین نیز به‌عنوان یک اقدام غربالگری ضروری نیست، مگر آنکه سابقه‌ای از مواجههٔ احتمالی یا علایم مشکوکی در معاینه وجود داشته باشد (مانند آلوپسی و نوروپاتی خودمختار و حسی- حرکتی بسیار دردناک- تالیم؛ نوروپاتی حسی- حرکتی بسیار دردناک با یا بدون اختلال گوارشی و خطوط می- آرسنیک؛ ضعف عضلات اکستانسور انگشت یا مچ دست و کم‌خونی همراه با منقوط‌شدگی بازوفیلی گلبول‌های قرمز خون- سرب).

در بیماران مشکوک به GBS یا CIDP، انجام پونکسیون کمری جهت بررسی افزایش پروتئین در مایع مغزی- نخاعی (CSF) توصیه می‌شود. در موارد نهان‌زاد GBS و CIDP، نباید پلئوسیتوز در CSF دیده شود. در صورت وجود سلول، باید به فکر عفونت با HIV، بیماری لایم، سارکوئیدوز، یا ارتشاح لنفوماتو یا لوکمیک ریشه‌های عصبی باشیم. در برخی بیماران دچار GBS و CIDP، تست‌های کبدی غیر طبیعی هستند. در این مواردGBS و CIDP، بررسی بیمار از نظر ابتلا به عفونت هپاتیت B و C، HIV، CMV، و ویروس اپشتین- بار (EBV) نیز مهم است. در بیماران دچار GBS آکسونی (که با EMG/NCS تشخیص داده شده باشد) یا در بیماران دارای شرح حال همزمان مشکوک (مانند درد شکمی توجیه‌نشده، بیماری روان‌پزشکی، اختلال عملکرد خودمختار شدید)، غربالگری از نظر پروفیری اقدامی منطقی است.

در بیماران دچار آتاکسی حسی شدید، باید به‌فکر نوعی نوروپاتی یا گانگلیونوپاتی حسی باشیم. شایع‌ترین علل گانگلیونوپاتی‌های حسی عبارت‌اند از سندرم شوگرن و نوعی نوروپاتی پارانئوپلاستیک. نوروپاتی می‌تواند تظاهر اولیهٔ سندرم شوگرن باشد. بنابراین، در بیماران دچار علایم و نشانه‌های حسی، باید همواره از خشکی چشم و دهان سؤال شود. به‌علاوه، برخی بیماران ممکن است با کمپلکس سیکای بدون سندرم

شوگرن تمام- عیار تظاهر کنند. بنابراین، بیماران مبتلا به آتاکسی حسی باید علاوه بر ANA متداول، از نظر آمیلوئیدوز سیستمیک سالمندی (SSA) و اتصال رشته‌های منفرد (SSB) نیز بررسی شوند. برای بررسی گانگلیونوپاتی حسی پارانئوپلاستیک احتمالی، باید آنتی‌بادی‌های هسته‌ای ضد نورونی (مانند آنتی‌بادی‌های ضد Hu) بررسی شوند (فصل ۱۲۲). این آنتی‌بادی‌ها بیشترین شیوع را در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول کوچک ریه داشته، ولی در سرطان پستان، تخمدان، لنفوم، و سایر سرطان‌ها نیز دیده می‌شوند. نکتهٔ مهم آن است که این نوروپاتی پارانئوپلاستیک ممکن است قبل از تشخیص سرطان مربوطه ایجاد شود، و شناسایی این اتوآنتی‌بادی‌ها، جستجوی بدخیمی را ایجاب می‌کند.

بیوپسی از عصب

بیوپسی از عصب امروزه به‌ندرت برای ارزیابی نوروپاتی‌ها توصیه می‌شود. اندیکاسیون اصلی برای بیوپسی از عصب، همانا شک به **واسکولیت یا نوروپاتی آمیلوئید** است. در اکثر موارد، اختلالات موجود در بیوپسی، به افتراق یک نوع نوروپاتی محیطی از نوع دیگر (فراتر از آنچه در معاینهٔ بالینی و NCS مشخص شده بود) کمک نمی‌کنند. بیوپسی از عصب باید تنها در صورتی انجام شود که نتیجهٔ NCS غیر طبیعی باشد. عصب سورال، رایج‌ترین عصبی است که تحت بیوپسی قرار می‌گیرد، زیرا یک عصب صرفاً حسی بوده و بیوپسی از آن سبب ازبین‌رفتن عملکرد حرکتی نخواهد شد. در صورت شک به واسکولیت، بیوپسی ترکیبی از عصب نازک‌نئی (پرونئال) سطحی و عضلهٔ نازک‌نئی کوچک که در زیر آن واقع است، ازطریق یک برش کوچک واحد انجام شده و سبب افزایش کارائی تشخیصی می‌شود. بافت‌های حاصله را می‌توان از طریق تهیهٔ مقطع منجمد و تهیهٔ مقطع پارافینی بررسی کرد تا ساختمان‌های حمایتی، از نظر وجود التهاب، واسکولیت، یا رسوب آمیلوئید، ارزیابی شوند. برای ارزیابی نمای ظاهری رشته‌های عصبی و افتراق آکسونوپاتی‌ها از میلینوپاتی‌ها، از تهیهٔ مقاطع پلاستیک نیمه‌نازک، فرآوری رشته‌های کشیده‌شده، و میکروسکوپ الکترونی استفاده می‌گردد.

بیوپسی از پوست

از بیوپسی پوست گاهی برای تشخیص نوروپاتی رشته‌های نازک استفاده می‌شود. پس از تهیهٔ بیوپسی پانچی از پوست بخش دیستال اندام تحتانی، می‌توان از رنگ‌آمیزی ایمونولوژیک برای اندازه‌گیری تراکم رشته‌های نازک بدون‌میلین استفاده کرد. در آن دسته از بیماران دچار نوروپاتی رشته‌های نازک که در آنها نتیجهٔ NCS و بیوپسی متداول از عصب، طبیعی است، تراکم این رشته‌های عصبی کاهش یافته است. با این شیوه می‌توان نوعی اندازه‌گیری عینی را در بیمارانی انجام داد که علایم‌شان عمدتاً ذهنی است. معهذا، این شیوه اطلاعات اندکی را به اطلاعات قبلی بدست آمده از معاینهٔ بالینی و EDx می‌افزاید.

اختلالات اختصاصی

نوروپاتی‌های ارثی

بیماری شارکو- ماری- توث (CMT) شایع‌ترین نوع از نوروپاتی ارثی است. CMT یک بیماری واحد نبوده، بلکه سندرمی متشکل از چندین اختلال متمایز به‌لحاظ ژنتیک (جدول ۴-۴۵۹). زیرنوع‌های گوناگون CMT، بر اساس سرعت هدایت عصبی و پاتولوژی غالب (میلین‌زدایی یا اضمحلال آکسونی)، الگوی توارث (اتوزومی غالب، مغلوب، یا وابسته به کروموزوم X)، و ژن‌های خاص جهش‌یافته تقسیم‌بندی می‌شوند. CMT نوع ۱ (یا CMT1) به نوروپاتی‌های حسی- حرکتی میلین‌زدای ارثی اطلاق می‌شود، درحالی‌که نوروپاتی‌های حسی آکسونی، تحت عنوان CMT2 تقسیم‌بندی می‌شوند. بنا به تعریف، سرعت هدایت حرکتی در CMT1 تا حد کمتر از ۳۸ متر بر ثانیه آهسته شده، ولی در CMT2، بیش از ۳۸ متر بر ثانیه است. معهذا، در اکثر موارد CMT1، سرعت هدایت عصب حرکتی (NCVها) در عمل بین ۲۰ تا ۲۵ متر بر ثانیه است. CMT1 و CMT2 معمولاً در دوران کودکی یا اوایل دوران بزرگسالی آغاز می‌شوند؛ معهذا، این دو بیماری ممکن است در سال‌های دیرتر زندگی نیز آغاز شوند (به‌ویژه در مورد CMT2). هر دوی این بیماری‌ها با توارث اتوزومی غالب همراه هستند (البته با چند استثنای معدود). CMT3، نوعی نوروپاتی اتوزومی غالب است که در دوران شیرخوارگی ظهور کرده و با هیپومیلیناسیون یا میلین‌زدایی شدید همراه است. CMT4 نوعی نوروپاتی اتوزومی مغلوب است که معمولاً در دوران کودکی یا اوایل دوران بزرگسالی آغاز می‌شود. هیچ‌گونه درمان طبی برای هیچ‌یک از CMTها وجود ندارد، ولی فیزیوتراپی و کاردرمانی و استفاده از ارتوزهای مختلف (مانند ارتوزهای مچ پا برای افتادگی کف پا) می‌توانند مفید واقع شوند.

جدول ۴-۴۵۹ طبقه‌بندی بیماری شارکو- ماری- توث و نوروپاتی‌های مرتبط با آن

Name	Inheritance	Gene Location	Gene Product
CMT1			
CMT1A	AD	17p11.2	PMP-22 (usually duplication of gene)
CMT1B	AD	1q21-23	MPZ
CMT1C	AD	16p13.1-p12.3	LITAF
CMT1D	AD	10q21.1-22.1	ERG2
CMT1E (with deafness)	AD	17p11.2	Point mutations in PMP 22 gene
CMT1F	AD	8p13-21	Neurofilament light chain
CMT1G	AD	14q32.33	INF2
CMT1X	X-linked dominant	Xq13	Connexin-32
HNPP	AD	17p11.2	PMP-22
	..	1q21-23	MPZ
CMT dominant-intermediate (CMTD1)			
CMTD1A	AD	10q24.1-25.1	?
CMTD1B	AD	19p12-13.2	Dynamin 2
CMTD1C	AD	1p35	YARS
CMTD1D	AD	1q22	MPZ
CMT2			
CMT2A2 (allelic to HMSN VI with optic atrophy)	AD	1p36.2	MFN2
CMT2B	AD	3q13-q22	RAB7
CMT2B1 (allelic to LGMD 1B)	AR	1q21.2	Lamin A/C
CMT2B2	AR and AD	19q13	MED25 for AR Unknown for AD
CMT2C (with vocal cord and diaphragm paralysis)	AD	12q23-24	TRPV4
CMT2D (allelic to distal SMA5)	AD	7p14	Glycine tRNA synthetase
CMT2E (allelic to CMT 1F)	AD	8p21	Neurofilament light chain
CMT2F	AD	7q11-q21	Heat-shock 27-kDa protein-1
CMT2G	AD	12q23	Unknown
CMT2I (allelic to CMT1B)	AD	1q22	MPZ
CMT2J	AD	1q22	MPZ
CMT2H, CMT2K (allelic to CMT4A)	AD	8q13-q21	GDAP1
CMT2L (allelic to distal hereditary motor neuropathy type 2)	AD	12q24	Heat-shock protein 8
CMT2M	AD	16q22	Dynamin-2
CMT2N	AD	16q22.1	AARS
CMT2O	AD	14q32.31	DYNC1H1
CMT2P	AD	9q34.13	LRSAM1
CMT2P-Okinawa (HSMN2P)	AD	3q13-q14	TFG
CMT2X	X-linked	Xq22-24	PRPS1
CMT3	AD	17p11.2	PMP-22
(Dejerine-Sottas disease, congenital hypomyelinating neuropathy)	AD	1q21-23	MPZ
	AR	10q21.1-22.1	ERG2
	AR	19q13	Periaxon
CMT4			
CMT4A	AR	8q13-21.1	GDAP1
CMT4B1	AR	11q23	MTMR2
CMT4B2	AR	11p15	MTMR13
CMT4C	AR	5q23-33	SH3TC2
CMT4D (HMSN-Lom)	AR	8q24	NDRG1
CMT4E (congenital hypomyelinating neuropathy)	AR	Multiple	Includes PMP22, MPZ, and ERG-2
CMT4F	AR	19q13.1-13.3	Periaxin
CMT4G	AR	10q23.2	HK1
CMT4H	AR	12q12-q13	Frabin
CMT4J	AR	6q21	FIG4
HNA	AD	17q25	SEPT9
HSAN1A	AD	9q22	SPTLC1
HSAN1B	AD	3q21	RAB7
HSAN1C	AD	14q24.3	SPTLC2
HSAN1D	AD	14q21.3	ATL1
HSAN1E	AD	19p13.2	DNMT1

جدول ۴-۴۵۹ طبقه‌بندی بیماری شارکو- ماری- توث و نوروپاتی‌های مرتبط با آن ــــ ادامه

Name	Inheritance	Gene Location	Gene Product
HSAN2A	AR	12p13.33	PRKWNK1
HSAN2B	AR	5p15.1	FAM134B
HSAN2C	AR	12q13.13	KIF1A
HSAN3	AR	9q21	IKAP
HSAN4	AR	3q	trkA/NGF receptor
HSAN5	AD or AR	1p11.2-p13.2	NGFb
HSAN6	AR	6p12.1	Dystonin

Abbreviations: AARS, alanyl-tRNA synthetase; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; ATL, atlastin; CMT, Charcot-Marie-Tooth; DNMT1, DNA methyltransferase 1; DYNC1HI, cytoplasmic dynein 1 heavy chain 1; ERG2, early growth response-2 protein; FAM134B, family with sequence similarity 134, member B; FIG4, FDG1-related F actin-binding protein; GDAP1, ganglioside-induced differentiation-associated protein-1; HK1, hexokinase 1; HMSN-P, hereditary motor and sensory neuropathyproximal; HNA, hereditary neuralgic amyotrophy; HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; HSAN; hereditary sensory and autonomic neuropathy; IFN2, inverted formin-2; IKAP, ₁B kinase complex-associated protein; LGMD, limb girdle muscular dystrophy; LITAF, lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor α factor; LRSAM1, E3 ubiquitin-protein ligase; MED25, mediator 25; MFN2, mitochondrial fusion protein mitofusin 2 gene; MPZ, myelin protein zero protein; MTMR2, myotubularin-related protein-2; NDRG1, N-myc downstream regulated 1; PMP-22, peripheral myelin protein-22; PRKWNK1, protein kinase, lysine deficient 1; PRPS1, phosphoribosylpyrophosphate synthetase 1; RAB7, Ras-related protein 7; SEPT9, Septin 9; SH3TC2, SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2; SMA, spinal muscular atrophy; SPTLC, serine palmitoyltransferase long-chain base; TFG, TRK-fused gene; TrkA/NGF, tyrosine kinase A/nerve growth factor; tRNA, transfer ribonucleic acid; TRPV4, transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4; WNK1, WNK lysine deficient; YARS, tyrosyl-tRNA synthetase.

Source: Modified from AA Amato, J Russell: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

CMT1 CMT1، شایع‌ترین شکل نوروپاتی ارثی است، به‌طوری‌که نسبت CMT1 به CMT2، تقریباً معادل ۲ به ۱ است. افراد مبتلا معمولاً در دهۀ اول تا سوم زندگی و با ضعف بخش دیستال اندام تحتانی (مانند افتادگی کف پا) مراجعه می‌کنند، هرچند بیماران ممکن است حتی تا اواخر زندگی نیز بدون علامت باقی بمانند. افراد مبتلا به CMT معمولاً از کرخی یا گزگز شکایتی ندارند، که همین امر می‌تواند به افتراق CMT از شکل‌های اکتسابی نوروپاتی که در آنها، علایم حسی معمولاً غالب هستند، کمک کند. اگرچه بیماران مبتلا از این جهت معمولاً بدون علامت هستند، ولی کاهش حس در تمامی جنبه‌ها در معاینۀ بالینی آشکار است. رفلکس‌های کشش عضلانی یا قابل مشاهده نیستند یا آنکه کلاً کاهش یافته‌اند. در اغلب موارد، آتروفی عضلات زیر زانو (به‌ویژه کمپارتمان قدامی) وجود دارد که سبب ایجاد حالتی موسوم به اندام‌های تحتانی بطری شامپاین وارونه می‌شود.

NCVهای حرکتی معمولاً در گسترۀ ۲۵-۲۰ متر بر ثانیه قرار دارند. بیوپسی از عصب معمولاً در بیماران مشکوک به ابتلا به CMT1 انجام نمی‌شود، زیرا تشخیص را معمولاً می‌توان با انجام تست‌های کمتر تهاجمی (مانند NCS و بررسی‌های ژنتیک) مطرح کرد. مع‌هذا، چنانچه بیوپسی از عصب انجام گیرد، می‌تواند کاهش رشته‌های عصبی میلین‌دار با ارجحیت از بین رفتن رشته‌های ضخیم و نیز تکثیر سلول شوان در اطراف رشته‌های نازک یا میلین‌زدایی شده را نشان دهد که نمایی شبیه به پیاز را ایجاد می‌کنند.

CMT1A، شایع‌ترین زیرنوع CMT1 است که ۷۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهد و در اثر مضاعف‌شدگی (دوپلیکاسیون) ۱/۵ مگابازی (Mb) در کروموزوم 17p11.2-12 ایجاد می‌شود که محل قرارگیری ژن تولید کنندۀ پروتئین شمارۀ ۲۲ میلین محیطی (PMP-22) است. در نتیجه، بیماران به‌جای دو نسخه، دارای سه نسخه ژن PMP-22 خواهند بود. این پروتئین، ۵-۲ درصد پروتئین میلین را تشکیل داده و در بخش‌های فشرده‌ای از غلاف میلین محیطی بیان می‌شود. حدود ۲۰ درصد از بیماران دچار CMT1، دچار CMT1B هستند که در اثر جهش‌هایی در پروتئین شمارۀ صفر میلین (MPZ) ایجاد می‌شود. CMT1B تا حدی بسیار به‌لحاظ بالینی، الکتروفیزیولوژیک، و بافت‌شناختی، از CMT1A غیرقابل افتراق است. MPZ، نوعی پروتئین میلین درونی بوده و بیش از نیمی از پروتئین میلین موجود در عصب‌های محیطی را تشکیل می‌دهد. سایر شکل‌های CMT1، شیوعی به‌مراتب کمتر داشته و بازهم به‌لحاظ بالینی و الکتروفیزیولوژیکی از یکدیگر غیر قابل افتراق هستند.

CMT2 CMT2 در مقایسه با CMT1، در سال‌های دیرتر زندگی تظاهر می‌کند. افراد مبتلا، معمولاً در دهۀ دوم زندگی علامت‌دار می‌شوند؛ برخی موارد، در سال‌های ابتدایی دوران کودکی مراجعه کرده، درحالی‌که برخی دیگر تا اواخر دوران بزرگسالی بدون علامت باقی می‌مانند. از نظر بالینی، CMT2 عمدتاً از CMT1 غیر قابل افتراق است. البته NCSها در این

زمینه می‌توانند مفید واقع شوند؛ برخلاف CMT1، در این بیماری سرعت‌ها طبیعی بوده یا فقط اندکی کاهش می‌یابند. شایع‌ترین علت ایجاد CMT2، همانا جهشی در ژن میتوفوسین ۲ (MFN2) است که در مجموع، یک‌سوم موارد CMT2 را تشکیل می‌دهد. MFN2 بر روی غشای بیرونی میتوکندری قرار دارد، و ساختمان شبکهٔ میتوکندریایی را با الحاق میتوکندری‌ها به‌یکدیگر، تنظیم می‌کند. سایر ژن‌های مرتبط با CMT2، شیوع به‌مراتب کمتری دارند.

CMTD1 در CMTهای با غلبهٔ بینابینی (CMTDIها)، NCVها سریع‌تر از ارقامی هستند که معمولاً در CMT1 دیده می‌شوند (برای مثال، بیش از ۳۸ متر بر ثانیه)، ولی آهسته‌تر از ارقامی هستند که در CMT2 ثبت می‌گردند.

CMT3 CMT3 نخستین بار توسط دژرین و سوتاس به‌عنوان نوعی پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی میلین‌زدای ارثی توصیف شد که در دوران شیرخوارگی یا اوایل دوران کودکی تظاهر می‌کند. کودکان مبتلا، بسیار ضعیف هستند. NCVهای حرکتی، به‌شدت آهسته شده، و معمولاً در محدودهٔ ۱۰-۵ متر بر ثانیه یا کمتر هستند. اکثر موارد CMT3، در اثر جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های مسئول تولید PMP-22، MPZ، یا ERG-2 ایجاد می‌شوند که همان ژن‌های ایجادکنندهٔ CMT1 نیز هستند.

CMT4 CMT4 بسیار نادر بوده و با نوعی پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی شدید مشخص می‌شود که در دوران کودکی آغاز شده و معمولاً به‌صورت اتوزومی مغلوب به‌ارث می‌رسد. در بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک و بافت‌شناختی، می‌توان ویژگی‌های آکسونی یا میلین‌زدایی را مشاهده کرد. CMT4 از نظر ژنتیک، هتروژن است (جدول ٤-٤٥٩).

CMT1X CMT1X نوعی اختلال وابسته به کروموزوم X است که از نظر ویژگی‌های بالینی، شبیه به CMT1 و CMT2 است، با این استثنا که نوروپاتی مربوطه، در مردان به‌مراتب شدیدتر از زنان است. CMT1X در مجموع حدود ۱۵-۱۰ درصد از CMTها را تشکیل می‌دهد. مردان معمولاً در دو دههٔ نخست زندگی و با آتروفی و ضعف بخش‌های دیستال اندام‌های فوقانی و تحتانی، فقدان رفلکس، کف پای گود[1]، و انگشت پای چکشی مراجعه می‌کنند. حاملان اجباری مؤنث، اغلب بدون علامت هستند، ولی ممکن است دچار علایم و نشانه نیز بشوند. بیماری در زنان معمولاً پس از دههٔ دوم زندگی ایجاد می‌شود، و نوروپاتی مربوطه نیز شدت کمتری دارد.

در NCS، ویژگی‌های میلین‌زدایی و اضمحلال آکسونی، هر دو دیده می‌شود که در مردان شدیدتر از زنان است. در مردان، NCVهای حرکتی در اندام‌های فوقانی و تحتانی به‌میزان متوسطی آهسته می‌شوند (در محدودهٔ ۳۵-۳۰ متر بر ثانیه). در قریب به ۵۰ درصد مردان مبتلا به CMT1X، NCVهای حرکتی در محدودهٔ ۳۵-۱۵ متر بر ثانیه بوده که حدود ۸۰ درصد اینها در محدودهٔ ۳۵-۲۵ متر بر ثانیه قرار می‌گیرند (آهسته‌شدن بینابینی). در نقطهٔ مقابل، حدود ۸۰٪ زنان مبتلا به CMT1X، دارای NCVهایی در محدودهٔ طبیعی بوده و ۲۰٪ آنان دارای NCVهایی در محدودهٔ بینابینی هستند. CMT1X در اثر جهش‌هایی در ژن کانکسین ۳۲ رخ می‌دهد. کانکسین‌ها، پروتئین‌های ساختمانی پیوستگاه فاصله‌دار هستند که نقش مهمی را در ارتباط سلول- به- سلول ایفا می‌کنند.

نوروپاتی ارثی همراه با استعداد به فلج‌های فشاری

(HNPP) HNPP، نوعی اختلال اتوزومی غالب مرتبط با CMT1A است. اگرچه CMT1A معمولاً با مضاعف‌شدگی ۱/۵ مگابازی در کروموزوم 17p11.2 همراه است که سبب ایجاد یک نسخهٔ اضافی از ژن PMP-22 می‌شود، ولی HNPP در اثر به‌ارث رسیدن همین کروموزوم با حذف ۱/۵ مگابازی این قطعه ایجاد می‌گردد، و لذا افراد مبتلا، فقط دارای یک نسخه از ژن PMP-22 هستند. بیماران معمولاً در دههٔ دوم یا سوم زندگی و با کرخی و ضعف در حوزهٔ توزیع عصب‌های محیطی منفرد مراجعه می‌کنند، هرچند که مونونوروپاتی‌های متعدد نیز ممکن است رخ دهند. مونونوروپاتی علامت‌دار یا مونونوروپاتی‌های متعدد، اغلب متعاقب فشردگی جزئی عصب(ها) و مثلاً متعاقب انداختن کوله‌پشتی، تکیه دادن بر روی آرنج‌ها، یا چهار زانو نشستن حتی به‌مدت زمانی کوتاه ایجاد می‌شوند. برطرف شدن این مونونوروپاتی‌های ناشی از فشار، ممکن است چند هفته تا چند ماه به‌طول انجامد. به‌علاوه، برخی افراد مبتلا،

1. Pes cavus

با نوعی نوروپاتی حسی- حرکتی متقارن و منتشر، و پیشرونده یا عودکننده تظاهر می‌کنند که به CMT شباهت دارد.

آمیوتروفی نورالژیک ارثی (HNA)

HNA نوعی اختلال اتوزومی غالب است که با حملات راجعهٔ درد، ضعف، و اختلال حسی در حوزهٔ توزیع شبکهٔ بازویی مشخص می‌شود که اغلب در دوران کودکی آغاز می‌گردد. این حملات، مشابه حملات مشاهده شده در التهاب نهان‌زاد شبکهٔ بازویی هستند. حملات ممکن است در دورهٔ پس از زایمان، متعاقب عمل جراحی، یا در زمان‌های دیگری که فرد با استرس مواجه است، رخ دهد. اکثر بیماران ظرف مدت چند هفته یا چند ماه بهبود می‌یابند. علایم دیس‌مورفیک مختصر مانند هیپوتلوریسم، چین‌های اپیکانتوسی، کام شکری، سین‌داکتیلی، میکروگناسی، و نامتقارن بودن صورت، در برخی افراد مشهود است. در EDx نوعی فرآیند آکسونی مشاهده می‌شود. HNA در اثر جهش‌هایی در سپتین ۹ (*SEPT9*) ایجاد می‌گردد. سپتین‌ها ممکن است نقش مهمی در تشکیل اسکلت سلولی نورونی داشته و در تقسیم سلولی نیز نقشی را ایفا می‌کنند، ولی سازوکار ایجاد HNA نامشخص است.

نوروپاتی حسی و خودمختار ارثی (HSAN)

HSANها، گروه بسیار نادری از نوروپاتی‌های ارثی هستند که در آنها اختلال عملکرد حسی و خودمختار، بر ضعف عضلانی می‌چربد؛ یعنی برخلاف CMT که در آن، بارزترین یافته‌های، یافته‌های حرکتی هستند (جدول ۴-۴۵۹). با این حال، افراد مبتلا ممکن است دچار ضعف حرکتی شده و لذا ممکن است با CMT هم‌پوشانی داشته باشند. هیچ‌گونه درمان طبی برای درمان این نوروپاتی‌ها به‌غیر از پیشگیری و درمان ضایعات استخوانی و پوستی ناخوشایند وجود ندارد.

از میان HSANها، تنها HSAN1 معمولاً در بزرگسالان تظاهر می‌کند. HSAN1 شایع‌ترین HSAN بوده و به‌صورت اتوزومی غالب به‌ارث می‌رسد. افراد مبتلا به HSAN1 معمولاً در دههٔ دوم تا چهارم زندگی مراجعه می‌کنند. HSAN1 با اضمحلال رشته‌های عصبی بدون میلین و میلین‌دار نازک همراه است که سبب از بین رفتن شدید حس درد و حرارت، ایجاد زخم‌های عمیق در درم، استئومیلیت راجعه، مفاصل شارکو، تغییر شکل آشکار دست و پا، و قطع بندهای انگشتان می‌شود. اگرچه اکثر افراد دچار HSAN1 از کرختی شکایتی ندارند، اغلب دردهایی سوزشی، مبهم، یا نافذ را گزارش می‌کنند. نوروپاتی خودمختار، ویژگی بارزی نبوده، ولی اختلال عملکرد مثانه و کاهش تعریق در پاها ممکن است رخ دهد. HSAN1A، که شایع‌ترین نوع است، در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن باز شمارهٔ ۱ زنجیرهٔ بلند سرین پالمیتویل‌ترانسفراز (*SPTLC1*) ایجاد می‌گردد.

سایر نوروپاتی‌های ارثی (جدول ۵-۴۵۹)

بیماری فابری

بیماری فابری (آنژیوکراتوما کورپوریس دیفوزوم) نوعی اختلال وابسته به کروموزوم X غالب است. اگرچه مردان با شیوع و شدت بیشتری مبتلا می‌شوند، ولی زنان نیز ممکن است نشانه‌های شدیدی از بیماری را نشان دهند. آنژیوکراتوم‌ها، ضایعات ماکولی- پاپولی بنفش مایل به قرمز هستند که معمولاً در اطراف ناف، کیسهٔ بیضه، ناحیهٔ کشاله، و میان‌دوراه (پرینه) یافت می‌شوند. درد سوزشی یا نافذ در دست‌ها و پاها اغلب در مردان در اواخر دوران کودکی یا اوایل دوران بزرگسالی ایجاد می‌گردد. معهذا، نوروپاتی حاصله معمولاً در زیر سایهٔ عوارض ناشی از آترواسکلروز زودرس همراه (هیپرتانسیون، نارسایی کلیوی، بیماری قلبی، و سکتهٔ مغزی) پنهان می‌ماند که اغلب تا دههٔ پنجم زندگی سبب مرگ می‌شوند. برخی بیماران نیز عمدتاً با کاردیومیوپاتی متسع مراجعه می‌کنند.

بیماری فابری در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن a- گالاکتوزیداز ایجاد می‌شود که سبب تجمع سرامید تری‌هگزوزید در عصب‌ها و عروق خونی می‌گردد. کاهش فعالیت a- گالاکتوزیداز در لکوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های کشت داده شده مشهود است. گرانول‌های گلیکولیپید ممکن است در سلول‌های گانگلیونی دستگاه‌های عصبی محیطی و سمپاتیک و نیز در سلول‌های پری‌نوریومی یافت شوند. درمان جایگزینی آنزیمی با استفاده از a- گالاکتوزیداز B، چنانچه بیماران، به‌موقع و قبل از تخریب برگشت‌ناپذیر رشته‌های عصبی تحت درمان قرار گیرند، می‌تواند سبب بهبود نوروپاتی حاصله شود.

آدرنولُکودیستروفی / آدرنومیلونوروپاتی

آدرنولُکودیستروفی (ALD) و آدرنومیلونوروپاتی (AMN) اختلالات آللی وابسته به کروموزوم X غالب هستند که در اثر

جدول ۵-۴۵۹ نوروپاتی‌های ارثی نادر

اختلالات ارثی متابولیسم چربی
لُکودیستروفی مناکروماتیک
بیماری کرابه (لُکودیستروفی سلول گلوبوئید)
بیماری فابری
آدرنولُکودیستروفی/ آدرنومیلونوروپاتی
بیماری رفسام
بیماری تانژیه
گزانتوماتوز سربروتاندونی
آتاکسی‌های ارثی همراه با نوروپاتی
آتاکسی فردریش
کمبود ویتامین E
آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای
آبتالیپوپروتئینمی (بیماری باسن- کورنزویگ)
اختلالات ترمیم ناقص DNA
آتاکسی- تلانژیکتازی
سندرم کاکین
نوروپاتی اکسونی غول‌آسا
پورفیری
پورفیری متناوب حاد (AIP)
کوپروپورفیری ارثی (HCP)
پورفیری واریه‌گیت (VP)
پلی‌نوروپاتی آمیلوئید خانوادگی (FAP)
ناشی از ترانس‌تیرتین
ناشی از ژلسولین
ناشی از آپولیپوپروتئین A1

وقوع جهش‌هایی در ژن ناقل کاست متصل‌شونده به آدنوزین تری‌فسفات (ABC) تراغشایی پروکسیزومی ایجاد می‌شوند. بیماران دچار ALD با اختلالات دستگاه عصبی مرکزی (CNS) مراجعه می‌کنند. معهذا، ۳۰ درصد افراد دارای جهش‌هایی در این ژن، با فنوتیپ AMN مراجعه می‌کنند که معمولاً در دهۀ سوم تا پنجم زندگی و با نوروپاتی محیطی خفیف تا متوسط توأم با پاراپلژی اسپاستیک پیشرونده تظاهر می‌کند (فصل ۴۵۶). بیماران نادری نیز با آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای که در دوران بزرگسالی آغاز می‌شود، یا تنها با نارسایی غدۀ فوق کلیوی مراجعه می‌کنند.

در EDx، شواهدی از نوعی آکسونوپاتی اولیه همراه با میلین‌زدایی ثانویه دیده می‌شود. در بیوپسی از عصب، از بین رفتن رشته‌های میلین‌دار و بدون میلین به‌همراه وجود انکلوزیون‌های تیغه‌ای در سیتوپلاسم سلول‌های شوان دیده می‌شود. سطوح اسید چرب با زنجیرۀ بسیار بلند (VLCFA) یعنی C24، C25، و C26، در ادرار افزایش می‌یابند. شواهد آزمایشگاهی نارسایی غدۀ فوق‌کلیوی در قریب به دو سوم بیماران مشهود است. تشخیص را می‌توان با انجام تست‌های ژنتیک تأیید کرد.

نارسایی غدۀ فوق‌کلیوی، با درمان جایگزینی درمان می‌شود؛ معهذا، هیچ‌گونه درمان اثربخش اثبات‌شده‌ای برای تظاهرات نورولوژیک ALD/AMN وجود ندارد. رژیم‌های غذایی حاوی مقادیر اندک VLCFAها که حاوی مکمل روغن لورنزو (اسیدهای اِروسیک و اولئیک) باشند، سبب کاهش سطوح VLCFAها و افزایش سطوح C22 در سرم، فیبروبلاست‌ها، و کبد می‌شوند؛ معهذا، در چندین کارآزمایی بزرگ و با برچسب آزاد انجام شده بر روی روغن لورنزو، اثربخشی این درمان به اثبات نرسیده است.

بیماری رِفسام

بیماری رفسام می‌تواند در دوران شیرخوارگی تا اوایل دوران بزرگسالی و با تریادی کلاسیک شامل (۱) نوروپاتی محیطی، (۲) رتینیت پیگمنتوزا، (۳) آتاکسی مخچه‌ای، و نیز (۴) افزایش غلظت پروتئین CSF تظاهر کند. اکثر افراد مبتلا، دچار اختلال حسی دیستال پیشرونده و ضعف در اندام‌های تحتانی می‌شوند که در دهۀ سوم زندگی به افتادگی کف پا منجر می‌شود. متعاقباً، عضلات بخش پروگزیمال اندام‌های تحتانی و فوقانی ممکن است ضعیف شوند. بیماران مبتلا ممکن است به کاهش شنوایی حسی- عصبی، اختلالات هدایت قلبی، ایکتیوز، و فقدان حس بویایی دچار شوند.

سطوح سرمی اسید فیتانیک افزایش می‌یابند. در NCS حسی و حرکتی، کاهش دامنه، افزایش تأخیر، و کاهش سرعت هدایت مشاهده می‌گردد. در بیوپسی از عصب، از بین رفتن رشته‌های عصبی میلین‌دار دیده می‌شود، و آکسون‌های باقی‌مانده نیز اغلب نازک و میلین‌دار بوده و با تشکیل پیاز همراه هستند.

بیماری رفسام به‌لحاظ ژنتیک، ناهمگون بوده ولی ماهیتی

اتوزومی مغلوب دارد. بیماری رفسام کلاسیک که در دوران کودکی یا اوایل دوران بزرگسالی آغاز می‌شود، در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن رمزگردان فیتانوئیل کو- آ آلفا- هیدروکسیلاز (*PAHX*) ایجاد می‌گردد. البته با شیوعی کمتر، وقوع جهش‌هایی در ژن رمزگردان پروتئین گیرندهٔ پروکسین ۷ نیز موجب این بیماری می‌شود. این جهش‌ها، به تجمع اسید فیتانیک در دستگاه‌های عصبی مرکزی و محیطی می‌انجامند. بیماری رفسام با خارج ساختن پیش‌سازهای فیتانیک (یا همان فیتول‌ها، شامل روغن‌های ماهی، لبنیات، و چربی‌های زائد) از رژیم غذایی درمان می‌شود.

بیماری تانژیه

بیماری تانژیه نوعی اختلال اتوزومی مغلوب نادر است که می‌تواند به سه صورت زیر تظاهر کند: (۱) منونوروپاتی‌های متعدد نامتقارن، (۲) پلی‌نوروپاتی متقارن با سرعت پیشرفت آهسته که عمدتاً اندام‌های تحتانی را مبتلا می‌سازد، یا (۳) الگوی سیرنگومیلی کاذب همراه با اختلال حسی تفکیک‌شده (یعنی غیر طبیعی بودن حس درد/ حرارت ولی سالم ماندن حس تشخیص موقعیت/ ارتعاش در اندام‌های فوقانی [فصل ۴۵۶]). لوزه‌ها ممکن است متورم و به‌رنگ نارنجی مایل به زرد به‌نظر برسند، و ممکن است بزرگی طحال و غدد لنفاوی نیز وجود داشته باشد.

بیماری تانژیه در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن ناقل شمارهٔ ۱ کاست متصل‌شونده به ATP (ABC1) ایجاد می‌گردد که سبب کاهش چشمگیر سطوح کلسترول لیپوپروتئین پُرچگال (HDL) ولی افزایش سطوح تری‌آسیل‌گلیسرول می‌شود. در بیوپسی از عصب، اضمحلال آکسونی و میلین‌زدایی و میلینه‌شدن مجدد دیده می‌شود. در زیر میکروسکوپ الکترونی، تجمع غیر طبیعی لیپید در سلول‌های شوان، و به‌ویژه سلول‌های شوان احاطه‌کنندهٔ عصب‌های میلین‌دار کوچک و بدون میلین مشاهده می‌گردد. هیچ‌گونه درمان اختصاصی برای این بیماری وجود ندارد.

پورفیری

پورفیری گروهی از بیماری‌های ارثی ناشی از اختلال در بیوسنتز هم (فصل ۴۳۰) است. سه شکل از پورفیری، با نوروپاتی محیطی همراه هستند: پورفیری متناوب حاد (AIP)، کوپروپورفیری ارثی (HCP)، و پورفیری واریه‌گیت (VP). در هر سه شکل، تظاهرات نورولوژیک حاد یکسان هستند، با این تفاوت که بثورات ناشی از حساسیت به نور، در HCP و VP دیده شده ولی در AIP دیده نمی‌شوند. برخی داروهای خاص (معمولاً داروهایی که توسط سیستم P450 متابولیزه می‌شوند)، تغییرات هورمونی (مانند بارداری، چرخهٔ قاعدگی) و محدودیت‌های غذایی می‌توانند سبب برانگیختن حملات پورفیری شوند.

حملهٔ حاد پورفیری می‌تواند با درد شکمی تیز آغاز شود. متعاقباً، بیماران ممکن است دچار سرآسیمگی، توهم، یا تشنج شوند. چند روز بعد، کمر درد و درد اندام‌ها و سپس ضعف حاصل شده، که GBS را تقلید می‌کند. ضعف می‌تواند اندام‌های فوقانی یا تحتانی را درگیر ساخته، و می‌تواند توزیعی نامتقارن، پروگزیمال، یا دیستال داشته باشد، و صورت و عضلات بولبار را نیز درگیر سازد. دیس‌اتونومی و نشانه‌های فعالیت بیش از حد سمپاتیک شایع هستند (مانند اتساع مردمک، تاکیکاردی، و هیپرتانسیون). یبوست، احتباس ادرار، و بی‌اختیاری نیز ممکن است دیده شوند.

پروتئین CSF معمولاً طبیعی بوده یا مختصری افزایش می‌یابد. تست‌های عملکرد کبدی و پارامترهای خونی معمولاً طبیعی هستند. برخی بیماران به‌دلیل ترشح نامتناسب هورمون ضد ادراری، دچار هیپوناترمی هستند (فصل e۴۱۰). ادرار ممکن است به‌دلیل غلظت بالای متابولیت‌های پورفیرین، رنگی مایل به قهوه‌ای داشته باشد. تجمع پیش‌سازهای واسطهٔ هم (یعنی دی- آمینولوولینیک اسید، پورفوبیلینوژن، اوروپورفوبیلینوژن، کوپروپورفیرینوژن، و پروتوپورفیرینوژن) در ادرار دیده می‌شود. فعالیت برخی آنزیم‌های خاص را نیز می‌توان در گلبول‌های سفید و قرمز اندازه‌گیری کرد. اختلالات اصلی مشاهده شده در EDx عبارت‌اند از کاهش چشمگیر دامنهٔ CMAP (پتانسیل عمل حرکتی مرکب) و نشانه‌های اضمحلال آکسونی فعال در EMG با سوزن.

پورفیری‌ها به‌صورت اتوزومی غالب به‌ارث می‌رسند. AIP با کمبود یا نقص در پورفوبیلینوژن دِآمیناز همراه بوده، HCP در اثر اختلالاتی در کوپروپورفیرین اکسیداز ایجاد شده، و VP با کمبود یا نقص در پروتوپورفیرینوژن اکسیداز همراه است. روند بیماریزایی این نوروپاتی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. درمان با گلوکز و هماتین می‌تواند سبب کاهش میزان تجمع پیش‌سازهای هم شود. گلوکز وریدی با سرعت ۲۰-۱۰ گرم بر

ساعت آغاز می‌شود. اگر ظرف مدت ۲۴ ساعت هیچ‌گونه بهبودی حاصل نشود، باید هماتین وریدی با دوز 5mg-۲ به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۱۴-۳ روز تجویز شود.

پلی‌نوروپاتی آمیلوئید خانوادگی

پلی‌نوروپاتی آمیلوئید خانوادگی (FAP) از نظر فنوتیپی و ژنتیکی، ناهمگن بوده و در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن‌های رمزگردان ترانس‌تیرتین (TTR)، آپولیپوپروتئین A1، یا ژلسولین ایجاد می‌شود (فصل ۱۳۷). اکثریت بیماران دچار FAP، دارای جهش‌هایی در ژن TTR هستند. رسوب آمیلوئید ممکن است در بیوپسی از بالشتک چربی شکمی یا رکتوم یا بیوپسی از عصب دیده شود. ویژگی‌های بالینی، بافت‌شناختی-آسیب‌شناختی، و EDx اختلالاتی را نشان می‌دهند که با پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی عمدتاً آکسونی منتشر یا چندکانونی (ولی گاهی میلین‌زدا) مطابقت دارند.

در بیماران دچار FAP ناشی از TTR، معمولاً کرخی و پارستزی‌های دردناک در بخش دیستال اندام‌های تحتانی در دهۀ سوم تا چهارم زندگی به‌صورت تدریجی آغاز می شود. سندرم تونل مچ دست (CTS) شایع است. درگیری خودمختار می‌تواند شدید بوده، و سبب ایجاد هیپوتانسیون وضعیتی، اسهال دایمی یا یبوست، اختلال عملکرد نعوظی، و اختلال در تعریق شود. رسوب آمیلوئید در قلب، کلیه‌ها، کبد، و قرنیه‌ها نیز صورت می‌گیرد. بیماران معمولاً ۱۵-۱۰ سال پس از آغاز علایم و در اثر نارسایی قلبی یا عوارض ناشی از سوء تغذیه فوت می‌کنند. از آنجایی‌که کبد بخش عمده‌ای از TTR بدن را تولید می‌کند، از پیوند کبد برای درمان FAP ناشی از جهش‌های رخ داده در TTR استفاده شده است. پس از انجام پیوند، سطوح سرمی TTR کاهش یافته، و بهبود در ویژگی‌های بالینی و EDx گزارش شده است.

بیماران مبتلا به FAP ناشی از آپولیپوپروتئین A1 (نوع وَن آلن) معمولاً در دهۀ چهارم زندگی و با کرخی و دیس‌استزی‌های دردناک در بخش‌های دیستال اندام مراجعه می‌کنند. علایم به‌تدریج پیشرفت کرده و سبب ایجاد آتروفی و ضعف پروگزیمال و دیستال می‌شوند. اگرچه نوروپاتی خودمختار، شدید نیست، ولی برخی بیماران دچار اسهال، یبوست، یا گاستروپارزی می‌شوند. اکثر بیماران، ۱۵-۱۲ سال پس از آغاز نوروپاتی و در اثر عوارض سیستمیک آمیلوئیدوز (مانند نارسایی کلیوی) فوت می‌کنند.

وجه مشخصۀ آمیلوئیدوز ژلسولین (نوع فنلاندی) عبارت است از ترکیب دیستروفی قرنیۀ مشبک و نوروپاتی‌های جمجمه‌ای متعدد که معمولاً در دهۀ سوم زندگی آغاز می‌شود. با گذشت زمان، پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی منتشر و خفیفی ایجاد می‌گردد. اختلال عملکرد خودمختار، ایجاد نمی‌شود.

نوروپاتی‌های اکتسابی

آمیلوئیدوز اولیه یا AL (فصل ۱۳۷ را ببینید)

علاوه بر FAP، آمیلوئیدوز می‌تواند اکتسابی نیز باشد. در آمیلوئیدوز اولیه یا AL، رسوب پروتئینی غیر طبیعی از زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین تشکیل شده است. آمیلوئیدوز AL در میلوم متعدد، ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، لنفوم، سایر پلاسموسیتوم‌ها، یا اختلالات لنفوپرولیفراتیو، یا بدون هرگونه بیماری قابل شناسایی دیگر ایجاد می‌شود.

حدود ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به آمیلوئیدوز اولیۀ AL، با نوعی پلی‌نوروپاتی مراجعه می‌کنند، که در اکثر موارد دیس‌استزی‌های دردناک و حس‌های سوزشی در پاها هستند. مع‌هذا، تنه ممکن است درگیر شود، و برخی بیماران با الگوی منونوروپاتی مولتیپلکس تظاهر می‌کنند. CTS در ۲۵ درصد از بیماران رخ داده و می‌تواند نخستین تظاهر بیماری باشد. این نوروپاتی پیشرفت آهسته‌ای داشته، و سرانجام ضعف به‌همراه اختلال حسی رشته‌های ضخیم ایجاد می‌گردد. اکثر بیماران، دچار درگیری خودمختار همراه با هیپرتانسیون وضعیتی، سنکوپ، بی‌اختیاری روده و مثانه، یبوست، ناتوانی جنسی، و اختلال در تعریق می‌شوند. بیماران معمولاً در اثر بیماری سیستمیک‌شان (نارسایی کلیوی، بیماری قلبی) فوت می‌کنند.

پروتئین تک‌دودمانی مربوطه می‌تواند از IgG، IgA، IgM، یا تنها زنجیرۀ سبک آزاد تشکیل شده باشد. در آمیلوئیدوز AL، زنجیرۀ لامبدا (λ) شایع‌تر از زنجیرۀ سبک κ است (با نسبت بیش از ۲ به ۱). پروتئین CSF اغلب افزایش می‌یابد (با شمارش سلولی طبیعی)، و لذا ممکن است نوروپاتی به‌اشتباه، CIDP تشخیص داده شود (فصل ٤٦٠). در بیوپسی از عصب، اضمحلال آکسون و رسوب آمیلوئید با الگوی گلبولی یا منتشر دیده می‌شود که در دیوارۀ عروق خونی و بافت پری‌نوریومی، اپی‌نوریومی، و اندونوریومی ارتشاح یافته است.

میانهٔ مدت بقای بیماران دچار آمیلوئیدوز اولیه، کمتر از ۲ سال بوده، و مرگ معمولاً در اثر نارسایی کلیوی یا نارسایی احتقانی قلب پیشرونده رخ می‌دهد. شیمی‌درمانی با ملفالان، پردنیزون، و کلشی‌سین جهت کاهش غلظت پروتئین‌های تک‌دودمانی، و پیوند سلول‌های بنیادی اُتولوگ می‌توانند سبب طولانی‌تر شدن بقا شوند، ولی بر سر اینکه نوروپاتی حاصله، بهبود می‌یابد یا خیر، اختلاف نظر وجود دارد.

نوروپاتی دیابتی

دیابت قندی (DM) شایع‌ترین علت نوروپاتی محیطی در کشورهای توسعه‌یافته است. DM با چندین نوع نوروپاتی همراه است: پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی یا حسی متقارن دیستال، نوروپاتی خودمختار، کاشکسی نوروپاتیک دیابتی، پلی‌رادیکولونوروپاتی‌ها، نوروپاتی‌های جمجمه‌ای، و سایر منونوروپاتی‌ها. عوامل خطرساز ایجاد نوروپاتی عبارت‌اند از DM طولانی و خوب‌کنترل‌نشده، و وجود رتینوپاتی و نفروپاتی.

پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی و حسی متقارن دیستال دیابتی (DSPN)

DSPN شایع‌ترین شکل نوروپاتی دیابتی بوده و به‌صورت اختلال حسی تظاهر می‌کند که در انگشتان پا شروع شده و با گذشت زمان به‌تدریج به اندام تحتانی پیشرفت کرده و به انگشتان دست و اندام فوقانی می‌رسد. در شکل شدید، بیمار ممکن است دچار اختلال حسی در تنه (قفسهٔ سینه و شکم) شود، که ابتدا در خط میانی بخش قدامی بوده و سپس به سمت جانبی گسترش می‌یابد. گزگز، سوزش، و دردهای مبهم عمقی نیز ممکن است وجود داشته باشند. در NCS، معمولاً کاهش دامنه و کاهش خفیف تا متوسط سرعت هدایت (CV) دیده می‌شود. در بیوپسی از عصب، اضمحلال آکسونی، هیپرپلازی اندوتلیوم، و گاهی التهاب دور عروق دیده می‌شود. کنترل دقیق گلوکز می‌تواند خطر ایجاد نوروپاتی را کاهش داده یا نوروپاتی زمینه‌ای را بهبود بخشد. پژوهشگران برای درمان علایم دردناک ناشی از DSPN از داروهای گوناگونی استفاده کرده‌اند، ازجمله داروهای ضدصرع، داروهای ضدافسردگی، مسدودکننده‌های کانال سدیم، یا سایر مسکن‌ها (جدول ٦-٤٥٩).

نوروپاتی خودمختار دیابتی

نوروپاتی خودمختار معمولاً به‌همراه DSPN دیده می‌شود. این نوروپاتی خودمختار می‌تواند به‌صورت تعریق غیر طبیعی، اختلال در عملکرد تنظیم دما، خشکی دهان و چشم، اختلالات مردمک، آریتمی‌های قلبی، هیپوتانسیون وضعیتی، اختلالات گوارشی (مانند گاستروپارزی، نفخ پس از صرف غذا، یبوست یا اسهال مزمن)، و اختلال عملکرد جنسی- تناسلی (ناتوانی جنسی، انزال پس‌گرا، بی‌اختیاری) تظاهر کند. نتیجهٔ تست‌های عملکرد خودمختار و از جمله پاسخ‌های پوستی سمپاتیک و تست رفلکس آکسون سودوموتور کمّی، معمولاً غیط طبیعی است. در NCS حسی و حرکتی، معمولاً ویژگی‌هایی دیده می‌شوند که پیش از این و در مورد DSPN شرح داده شدند.

نوروپاتی رادیکولوپلکسوس دیابتی (آمیوتروفی دیابتی یا سندرم برانز- گارلند)

نوروپاتی رادیکولوپلکسوس دیابتی، تظاهر ابتدایی DM در قریب به یک‌سوم از بیماران است. بیماران به‌طور معمول با درد شدید در کمر، لگن، و ران در یک اندام تحتانی مراجعه می‌کنند. به‌ندرت، این پلی‌رادیکولونوروپاتی دیابتی به‌طور هم‌زمان و در هر دو اندام تحتانی آغاز می‌شود. آتروفی و ضعف عضلات پروگزیمال و دیستال در اندام تحتانی مبتلا، ظرف مدت چند روز یا چند هفته آشکار می‌شود. این نوروپاتی اغلب با کاهش وزن شدید همراه بوده یا متعاقب آن ایجاد می‌گردد. ضعف معمولاً ظرف مدت چندین هفته یا چندین ماه پیشرفت می‌کند، ولی می‌تواند تا ۱۸ ماه یا بیشتر همچنان به پیشرفت خود ادامه دهد. متعاقباً، بهبود آهسته صورت گرفته ولی درد، اختلال حسی، و ضعف باقی‌مانده در بسیاری از بیماران همچنان پابرجا می‌ماند. برخلاف نوروپاتی رادیکولوپلکسوس کمری- خاجی که معمول‌تر است، برخی بیماران دچار رادیکولوپاتی سینه‌ای یا حتی با شیوع کمتر، دچار نوعی پلی‌رادیکولونوروپاتی گردنی می‌شوند. پروتئین CSF معمولاً افزایش می‌یابد، درحالی‌که شمارش سلول طبیعی است. ESR اغلب افزایش می‌یابد. در EDx، شواهدی از عصب‌زدایی فعال در عضلات پروگزیمال و دیستال مبتلا در اندام‌های درگیر و در عضلات اطراف ستون فقرات دیده می‌شود. در بیوپسی از عصب، ممکن است اضمحلال آکسونی به‌همراه التهاب اطراف عروق دیده شود. بیماران دچار درد شدید گاهی در دورهٔ حاد با گلوکوکورتیکوئیدها درمان می‌شوند، هرچند کارآزمایی شاهددار تصادفی هنوز بر

جدول ۶-۴۵۹ درمان نوروپاتی‌های حسی دردناک

درمان	روش	دوز	عوارض جانبی
خط اول			
چسب پوستی لیدودرم ۵٪	قرار دادن بر روی منطقهٔ دردناک	تا ۳ برچسب در روز	تحریک پوست
ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (مانند آمی‌تریپ‌تیلین، نورتریپ‌تیلین)	خوراکی	۱۰-۱۰۰mg، هر شب	تغییرات شناختی، رخوت‌زایی، خشکی چشم و دهان، احتباس ادرار، یبوست
گاباپنتین	خوراکی	۳۰۰-۱۲۰۰mg، سه بار در روز	تغییرات شناختی، رخوت‌زایی، ادم محیطی
پره‌گابالین	خوراکی	۵۰-۱۰۰mg، سه بار در روز	تغییرات شناختی، رخوت‌زایی، ادم محیطی
دولوکستین	خوراکی	۳۰-۶۰mg، روزی یک بار	تغییرات شناختی، رخوت‌زایی، خشکی چشم، تعریق، تهوع، اسهال، یبوست
خط دوم			
کاربامازپین	خوراکی	۲۰۰-۴۰۰mg، هر ۸-۶ ساعت	تغییرات شناختی، گیجی، لکوپنی، اختلال عملکرد کبدی
فنی‌توئین	خوراکی	۲۰۰-۴۰۰mg، هر شب	تغییرات شناختی، گیجی، اختلال عملکرد کبدی
ونلافاکسین	خوراکی	۳۷/۵-۱۵۰mg در روز	نزاری، تعریق، تهوع، یبوست، بی‌اشتهایی، استفراغ، خواب‌آلودگی، خشکی دهان، گیجی، عصبی‌بودن، اضطراب، لرزش، و تاری دید به همراه اختلال در انزال/ ارگاسم و ناتوانی جنسی
ترامادول	خوراکی	۵۰mg، چهار بار در روز	تغییرات شناختی، ناراحتی گوارشی
خط سوم			
میکسی‌لتین	خوراکی	۲۰۰-۳۰۰mg، سه بار در روز	آریتمی
سایر داروها			
کرم EMLA لیدوکائین ۲/۵٪ پریلوکائین ۲/۵٪	استعمال جلدی	چهار بار در روز	اریتم موضعی
کرم کاپسائیسین ۰/۰۲۵-۰/۰۷۵ ٪	استعمال جلدی	چهار بار در روز	سوزش دردناک پوست

روی این روش درمانی انجام نشده است، و سیر طبیعی این نوروپاتی نیز با بهبود تدریجی همراه است.

منونوروپاتی‌ها یا منونوروپاتی‌های متعدد دیابتی

شایع‌ترین منونوروپاتی‌ها عبارت‌اند از نوروپاتی عصب مدیان در مچ دست و نوروپاتی عصب اولنار در آرنج، ولی نوروپاتی عصب پرونئال در سر استخوان نازک‌نی، و نوروپاتی عصب‌های سیاتیک، رانی جانبی، زیرجلدی، یا جمجمه‌ای نیز رخ می‌دهند. از نظر منونوروپاتی‌های جمجمه‌ای، فلج عصب هفتم نسبتاً شایع بوده، ولی ممکن است علل غیر دیابتی دیگری نیز داشته باشد. در افراد مبتلا به دیابت، فلج عصب سوم شایع‌ترین نوع بوده و پس از آن، به ترتیب فلج عصب ششم و سپس فلج عصب

چهارم رخ می‌دهند. وجه مشخصهٔ فلج عصب سوم در بیماران دیابتی، سالم ماندن مردمک است (فصل ۳۹).

هیپوتیروئیدیسم

هیپوتیروئیدیسم بیشتر با میوپاتی پروگزیمال همراه است، ولی برخی بیماران دچار نوعی نوروپاتی می‌شوند که CTS در این میان متداول‌تر است. به‌ندرت، نوعی پلی‌نوروپاتی حسی منتشر که با پارستزی‌های دردناک و کرخی در هر دو اندام فوقانی و تحتانی مشخص می‌شود نیز می‌تواند ایجاد شود. درمان، عبارت است از اصلاح هیپوتیروئیدیسم.

سندرم شوگرن

سندرم شوگرن که با کمپلکس سیکا (شامل خشکی چشم، خشکی دهان، و خشکی سایر غشاهای مخاطی) مشخص می‌شود، ممکن است با عارضهٔ نوروپاتی همراه شود (فصل ۳۸۳). شایع‌ترین حالت، نوعی نوروپاتی حسی- حرکتی آکسونی وابسته به طول است که عمدتاً با اختلال حسی در بخش‌های دیستال اندام مشخص می‌شود. نوروپاتی خالص رشته‌های نازک یا نوروپاتی جمجمه‌ای، که به‌ویژه عصب سه‌قلو را درگیر می‌سازد نیز ممکن است دیده شود. سندرم شوگرن با گانگلیونوپاتی/ نورونوپاتی حسی نیز همراه است. بیماران دچار گانگلیونوپاتی‌های حسی، دچار کرخی و گزگز پیشروندهٔ اندام‌ها، تنه، و صورت به‌شیوهٔ غیر وابسته به طول می‌شوند، به‌نحوی که علایم می‌توانند صورت یا اندام فوقانی را بیش از اندام تحتانی مبتلا سازند؛ شروع آنها نیز می‌توانند حاد یا تدریجی باشند. در معاینهٔ حسی، اختلال شدید حس عمقی و ارتعاش دیده می‌شود که به آتاکسی حسی منجر می‌گردد.

در بیماران دچار نوروپاتی ناشی از سندرم شوگرن ممکن است آنتی‌بادی‌های ANA، SS-A/Ro و SS-B/La یافت شود، ولی در اکثر این بیماران اثری از چنین آنتی‌بادی‌هایی یافت نمی‌گردد. در NCS، کاهش دامنهٔ بررسی‌های حسی در اندام‌های مبتلا دیده می‌شود. در بیوپسی از عصب، اضمحلال آکسونی مشاهده می‌گردد. التهاب غیر اختصاصی دور عروق ممکن است وجود داشته باشد، ولی واسکولیت نکروزان فقط به ندرت دیده می‌شود. هیچ‌گونه درمان اختصاصی برای نوروپاتی‌های ناشی از سندرم شوگرن وجود ندارد. در صورت شک به واسکولیت، داروهای سرکوب‌گر ایمنی ممکن است مفید واقع شوند. گهگاه نیز گانگلیونوپاتی/ نورونوپاتی حسی با تجویز ایمنی‌درمانی مانند IVIg، وضعیت ثابتی پیدا کرده یا بهبود می‌یابد.

آرتریت روماتوئید

نوروپاتی محیطی در حداقل ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) رخ داده و می‌تواند ماهیتی واسکولیتی داشته باشد (فصل ۳۸۰). نوروپاتی واسکولیتی می‌تواند با منونوروپاتی مولتیپلکس، الگوی متقارن و منتشر از درگیری، یا ترکیبی از این الگوها وجود داشته باشد (فصل ۳۸۵). نوروپاتی‌های ایجاد شده ممکن است در اثر داروهای مصرف شده جهت درمان RA (مانند مهارکننده‌های نکروز تومور، لفلونومید) نیز ایجاد گردند. در بیوپسی از عصب، اغلب ضخیم شدن عروق خونی اپی‌نوریومی و اندونوریومی و نیز التهاب دور عروق یا واسکولیت به‌همراه ارتشاح سلول‌های التهابی در تمام جدار و نکروز فیبرینوئید دیواره‌های عروقی دیده می‌شود. این نوروپاتی اغلب به درمان‌های تعدیل‌کنندهٔ ایمنی پاسخ می‌دهد.

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)

بین ۲ تا ۷ درصد افراد مبتلا به SLE، دچار نوعی نوروپاتی محیطی می‌شوند (فصل ۳۷۸). بیماران مبتلا معمولاً با نوعی اختلال حسی با پیشرفت آهسته مراجعه می‌کنند که از پاها آغاز می‌شود. برخی بیماران، دچار درد سوزشی و پارستزی همراه با طبیعی بودن رفلکس‌ها می‌شوند، و در NCS نوروپاتی خالص رشته‌های نازک دیده می‌شود. منونوروپاتی‌های متعدد که احتمالاً ثانویه به واسکولیت نکروزان ایجاد می‌شوند، شیوع کمتری دارند. به‌ندرت، پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی منتشر که معیارهای بالینی، آزمایشگاهی، الکتروفیزیولوژیک، و بافت‌شناختی GBS یا CIDP را برآورده می‌سازد، ممکن است رخ دهد. درمان سرکوب ایمنی در آن دسته از بیماران مبتلا به SLE که دچار نوروپاتی ناشی از واسکولیت هستند، مفید است. داروهای سرکوب‌گر ایمنی به‌احتمال کمتری ممکن است در بیماران دچار پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی یا حسی منتشر که شواهدی از واسکولیت ندارند، اثربخش باشند. بیماران دچار نوروپاتی شبه- CIDP یا GBS، باید با درمان‌های مربوطه درمان شوند (فصل ۳۸۵).

اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی)

پلی‌نوروپاتی عمدتاً حسی و متقارن نواحی دیستال، ۶-۵ درصد از موارد اسکلرودرمی را عارضه‌دار می‌کند (فصل ۳۸۲). منونوروپاتی‌های جمجمه‌ای نیز ممکن است رخ دهند، که شایع‌ترین آنها عصب سه‌قلو را درگیر ساخته و سبب ایجاد کرخی و دیس‌استزی‌هایی در صورت می‌شود. منونوروپاتی‌های متعدد نیز رخ می‌دهند. ویژگی‌های EDx و بافت‌شناختی بیوپسی از عصب، بیشتر مشخصهٔ حسی آکسونی هستند تا پلی‌نوروپاتی حرکتی.

بیماری بافت همبند مختلط (MCTD)

در قریب به ۱۰ درصد از بیماران دچار MCTD، پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی آکسونی دیستال خفیف رخ می‌دهد.

سارکوئیدوز

در قریب به ۵ درصد از بیماران دچار سارکوئیدوز، دستگاه عصبی محیطی یا مرکزی درگیر می‌شود (فصل ۳۹۰). شایع‌ترین عصب جمجمه‌ای درگیر، عصب هفتم است که می‌تواند به‌صورت دوطرفه درگیر شود. برخی بیماران، دچار رادیکولوپاتی یا پلی‌رادیکولوپاتی می‌شوند. در صورت درگیری ریشهٔ عصب به‌طور منتشر، تظاهر بالینی می‌تواند GBS یا CIDP را تقلید کند. بیماران مبتلا ممکن است با منونوروپاتی‌های متعدد یا پلی‌نوروپاتی منتشر با پیشرفت آهسته‌ای که درگیری حسی بیشتری نسبت به درگیری حرکتی ایجاد می‌کند نیز مراجعه کنند. برخی بیماران، علایم و نشانه‌های نوروپاتی خالص رشته‌های نازک را نشان می‌دهند. در بیوپسی از عصب می‌توان گرانولوم‌های غیر پنیری را مشاهده کرد که در اندونوریوم، پری‌نوریوم، و اپی‌نوریوم ارتشاح یافته و با آنژئیت نکروزان لنفوسیتی همراه هستند. نوروسارکوئیدوز ممکن است به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها یا سایر داروهای سرکوب‌گر ایمنی پاسخ دهد.

سندرم هیپرائوزینوفیلی

وجه مشخصهٔ سندرم هیپرائوزینوفیلی عبارت است از ائوزینوفیلی همراه با اختلالات گوناگون پوستی، قلبی، خونی، و نورولوژیک. نوروپاتی محیطی منتشر یا منونوروپاتی مولتیپلکس در ۱۴-۶ درصد از بیماران ایجاد می‌شود.

بیماری سلیاک (انتروپاتی ناشی از گلوتن یا اسپروی غیر گرمسیری)

برآورد می‌شود که عوارض نورولوژیک و به‌ویژه آتاکسی و نوروپاتی محیطی، در ۱۰ درصد از بیماران دچار بیماری سلیاک رخ دهد (فصل ۳۴۹). پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی منتشر، نوروپاتی حرکتی خالص، منونوروپاتی‌های متعدد، نوروپاتی خودمختار، نوروپاتی رشته‌های نازک، و نورومیوتونی همگی در ارتباط با بیماری سلیاک یا آنتی‌بادی‌های ضد گلیادین/ ضد اندومیوزین گزارش شده‌اند. در بیوپسی از عصب، ممکن است از بین رفتن رشته‌های میلین‌دار ضخیم دیده شود. این نوروپاتی می‌تواند ثانویه به سوء جذب ویتامین‌های B_{12} و E ایجاد شود. معهذا، برخی بیماران فاقد هرگونه کمبود ویتامینی مشخص هستند. مبنای آسیب‌شناختی نوروپاتی در این بیماران نامشخص بوده، ولی ممکن است علت خود- ایمنی داشته باشد. به‌نظر نمی‌رسد این نوروپاتی به رژیم غذایی فاقد گلوتن پاسخ دهد. در بیماران دچار کمبود ویتامین B_{12} یا E، درمان جایگزینی می‌تواند سبب بهبود نوروپاتی یا ثابت شدن وضعیت آن شود.

بیماری التهابی روده

GBS، CIDP، پلی‌نوروپاتی حسی آکسونی منتشر یا حسی- حرکتی، نوروپاتی رشته‌های نازک، یا منونوروپاتی می‌توانند بیماری کولیت اولسراتیو و بیماری کرون را عارضه‌دار سازند (فصل ۳۵۱). این نوروپاتی‌ها ممکن است ماهیتی خود- ایمنی، تغذیه‌ای (مانند کمبود ویتامین B_{12})، ناشی از درمان (مثلاً با مترونیدازول)، یا نهان‌زاد داشته باشند. نوعی نوروپاتی حاد همراه با میلین‌زدایی شبیه به GBS، CIDP، یا نوروپاتی حرکتی چند- کانونی، ممکن است در بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های فاکتور نکروز تومور آلفا رخ دهد.

نوروپاتی اورمیک

حدود ۶۰ درصد از بیماران دچار نارسایی کلیوی، به نوعی پلی‌نوروپاتی مبتلا می‌شوند که وجوه مشخصهٔ آن عبارت‌اند از کرخی وابسته به طول، گزگز، آلودینی، و ضعف دیستال خفیف. به‌ندرت، اختلال حسی و ضعف به‌سرعت پیشروندهٔ بسیار شبیه به GBS می‌تواند رخ دهد که البته با افزایش شدت دیالیز کلیوی یا با انجام پیوند کلیه، بهبود می‌یابد. منونوروپاتی‌های مختلف نیز ممکن است رخ دهند که شایع‌ترین آنها CTS است.

نوروپاتی منومِلی ایسکمیک (ادامهٔ مطلب را ببینید) می‌تواند شنت‌های شریانی- وریدی ایجاد شده در بازو به‌منظور انجام دیالیز را عارضه‌دار سازد. در EDx بیماران اورمیک، نوعی پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی عمدتاً آکسونی و وابسته به طول دیده می‌شود. در بیوپسی از عصب سورال، از بین رفتن رشته‌های عصبی (به‌ویژه رشته‌های عصبی میلین‌دار ضخیم)، اضمحلال آکسونی فعال، و میلین‌زدایی قطعه‌ای و اطراف گرهی دیده می‌شود. پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی ممکن است به‌دنبال همودیالیز روند ثابتی پیدا کرده و با انجام پیوند کلیهٔ موفق نیز بهبود یابد.

بیماری کبدی مزمن

نوروپاتی حسی- حرکتی منتشر که با کرخی، گزگز، و ضعف خفیف بخش‌های دیستال و عمدتاً اندام‌های تحتانی، به‌طور شایع در بیماران دچار نارسایی کبدی مزمن رخ می‌دهد. نتایج بررسی‌های EDx با آکسونوپاتی حسی بیشتری در مقایسه با آکسونوپاتی حرکتی مطابقت دارند. در بیوپسی از عصب سورال، هم میلین‌زدایی قطعه‌ای و هم از بین رفتن آکسون مشاهده می‌شود. هنوز مشخص نیست که آیا نارسایی کبدی به‌تنهایی می‌تواند سبب ایجاد نوروپاتی محیطی شود یا خیر، زیرا اکثر بیماران، دچار بیماری کبدی ثانویه به اختلالات دیگری مانند الکلیسم یا هپاتیت ویروسی هستند که اینها نیز می‌توانند سبب ایجاد نوروپاتی شوند.

پلی‌نوروپاتی بیماری وخیم

شایع‌ترین علل ضعف منتشر حاد که سبب بستری در واحد مراقبت‌های ویژهٔ طبی (ICU) می‌شوند، عبارت‌اند از GBS و میاستنی گراو **(فصل ۴۶۱)**. مع‌هذا، ضعف ایجاد شده در بیماران بسیار بدحالی که در ICU بستری هستند، معمولاً در اثر پلی‌نوروپاتی بیماری وخیم (CIP) یا میوپاتی بیماری وخیم (CIM) یا با شیوع بسیار کمتر، در اثر مسدود شدگی عصبی- عضلانی طولانی‌مدت ایجاد می‌گردد. از دیدگاه بالینی و EDx، افتراق این اختلالات از یکدیگر ممکن است بسیار دشوار باشد. اکثر متخصصان معتقدند که CIM شایع‌تر است. هم CIM و هم CIP به‌عنوان عارضهٔ سپسیس و نارسایی عضوی متعدد رخ می‌دهند؛ و معمولاً به‌صورت عدم توانایی در جدا ساختن بیمار از دستگاه تهویه تظاهر می‌کنند. انسفالوپاتی همزمان می‌تواند سبب محدودکردن معاینهٔ نورولوژیک و به‌ویژه معاینهٔ حسی شود. رفلکس‌های کشش عضلانی وجود نداشته یا کاهش می‌یابند.

کرئاتین کیناز (CK) سرم معمولاً طبیعی است؛ افزایش CK بیشتر به‌نفع CIM است تا CIP. در NCS، فقدان یا کاهش شدید دامنهٔ بررسی‌های حرکتی و حسی در CIP دیده شده، ولی در CIM، بررسی‌های حسی نسبتاً سالم هستند. در EMG با سوزن، معمولاً پتانسیل‌های فیبریلاسیون و امواج تیز مثبت منتشر دیده می‌شود، و بیماران دچار ضعف شدید معمولاً نمی‌توانند پتانسیل‌های عمل واحد حرکتی را به‌کار گیرند. مبنای آسیب‌شناختی CIP، نامشخص است. شاید توکسین‌های موجود در گردش خون و اختلالات متابولیک ناشی از سپسیس و نارسایی عضوی متعدد، سبب مختل شدن انتقال آکسونی یا عملکرد میتوکندریایی شوند که خود به اضمحلال آکسونی منجر می‌گردند.

جذام (بیماری هانسن)



جذام[1]، که در اثر نوعی باکتری مقاوم به اسید به‌نام *مایکوباکتریوم لپره* ایجاد می‌شود، شایع‌ترین علت نوروپاتی محیطی در جنوب شرق آسیا، آفریقا، و آمریکای جنوبی است **(فصل ۲۰۳)**. تظاهرات بالینی، از جذام توبرکولوئید در یک انتهای طیف تا جذام لپروماتو در انتهای دیگر طیف متغیر هستند، و جذام مرزی نیز در حدفاصل بین این دو قرار می‌گیرد. نوروپاتی‌ها، در بیماران دچار جذام مرزی شایع‌تر هستند. عصب‌های جلدی سطحی گوش و بخش دیستال اندام‌ها به‌طور شایع درگیر می‌شوند. ممکن است منونوروپاتی، منونوروپاتی مولتیپلکس، یا پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی متقارن با پیشرفت آهسته ایجاد شود. NCSهای حسی معمولاً در اندام تحتانی وجود نداشته و دامنهٔ آنها در اندام فوقانی کاهش می‌یابد. NCS حرکتی، می‌تواند کاهش دامنه را در عصب‌های مبتلا نشان داده، ولی گهگاه نیز می‌تواند ویژگی‌های میلین‌زدایی را نشان دهد. جذام معمولاً با بیوپسی از ضایعهٔ پوستی تشخیص داده می‌شود. بیوپسی از عصب نیز می‌تواند تشخیص را مسجل سازد، به‌ویژه هنگامی که هیچ‌گونه ضایعهٔ پوستی آشکاری وجود ندارد. وجه مشخصهٔ شکل

---

1. Leprosy

توبرکولوئید، گرانولوم بوده، و باسیل دیده نمی‌شود. در نقطهٔ مقابل، در جذام لپروماتو، تعداد پرشماری باسیل ارتشاح یافته، لنفوسیت‌های T_H2، و ماکروفاژهای کف‌آلود غنی از ارگانیسم با حداقل ارتشاح گرانولوماتو دیده می‌شود. بهترین روش برای مشاهدهٔ باسیل‌ها، رنگ‌آمیزی فایت است که به‌صورت باسیل‌هایی به‌رنگ قرمز و اغلب به صورت خوشه‌ای و آزاد در اندونوریوم، در داخل ماکروفاژها، یا در داخل سلول‌های شوان دیده می‌شوند.

بیماران معمولاً با داروهایی متعدد درمان می‌شوند: داپسون، ریفامپین، و کلوفازیمین. از سایر داروهای مورد استفاده می‌توان به تالیدومید، پفلوکساسین، اُفلوکساسین، اسپارفلوکساسین، مینوسیکلین، و کلاریترومایسین اشاره کرد. بیماران معمولاً به‌مدت ۲ سال درمان می‌شوند. یکی از عوارض درمان، واکنش معکوس‌شدگی است که گهگاه و به‌ویژه در جذام مرزی دیده می‌شود. واکنش معکوس‌شدگی می‌تواند در هر زمانی از درمان رخ داده و به‌دلیل جابجایی به‌سمت انتهای توبرکولوئید طیف رخ می‌دهد و با افزایش ایمنی سلولی در حین درمان همراه است. در این میان، تنظیم افزایشی پاسخ سلولی رخ می‌دهد، که نشانهٔ آن، افزایش آزادسازی فاکتور نکروز تومور آلفا، اینترفرون گاما، و اینترلوکین ۲ است که با تشکیل گرانولوم جدید همراه می‌باشد. این امر می‌تواند به تشدید بثورات و نوروپاتی و نیز ظهور ضایعات جدید منجر شود. گلوکوکورتیکوئید با دوز بالا، سبب سرکوب این واکنش نامطلوب شده و می‌توان از آن به صورت پیشگیرانه در هنگام آغاز درمان در بیماران پرخطر استفاده کرد. اریتم ندوزوم لپروزوم (ENL) نیز با استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها یا تالیدومید درمان می‌شود.

بیماری لایم

بیماری لایم در اثر آلودگی با *بورلیا بورگدورفری* ایجاد می‌شود که نوعی اسپیروکت است که معمولاً توسط نوعی کنهٔ آهو به‌نام *ایکسوده دامینی* منتقل می‌شود **(فصل ۲۱۰)** عوارض نورولوژیک، ممکن است در مراحل دوم و سوم عفونت رخ دهند. نوروپاتی صورت از سایر نوروپاتی‌ها شایع‌تر بوده و در قریب به نیمی از موارد، دوطرفه است، که در فلج بل نهان‌زاد، نادر است. درگیری عصب‌ها اغلب نامتقارن می‌باشد. برخی بیماران با پلی‌رادیکولونوروپاتی یا مونونوروپاتی‌های متعدد مراجعه می‌کنند در EDx آکسونوپاتی اولیه دیده می‌شود. در بیوپسی عصب، می‌توان اضمحلال آکسونی و التهاب دور عروق را مشاهده کرد. درمان، با تجویز آنتی‌بیوتیک صورت می‌گیرد **(فصل ۲۱۰)**.

نوروپاتی دیفتریایی

دیفتری در اثر نوعی باکتری به‌نام *کورینه‌باکتریوم دیفتریه* ایجاد می‌شود **(فصل ۱۷۵)**. افراد آلوده، با علایم شبیه به آنفلوانزا یعنی دردهای عضلانی منتشر، سردرد، خستگی، تب مختصر، و تحریک‌پذیری ظرف مدت یک هفته تا ۱۰ روز پس از تماس با این باکتری مراجعه می‌کنند. حدود ۷۰-۲۰ درصد بیماران، دچار نوعی نوروپاتی محیطی ناشی از توکسینی می‌شوند که توسط این باکتری آزاد می‌گردد. ۴-۳ هفته پس از عفونت، بیماران ممکن است متوجه کاهش حس در حلق شده و به‌تدریج دچار دیسفاژی، دیس‌آرتری، خشونت صدا، و تاری دید ناشی از اختلال در تطابق شوند. پلی‌نوروپاتی منتشر ممکن است ۲ تا ۳ ماه پس از عفونت اولیه تظاهر کند که با کرخی، پارستزی، و ضعف اندام‌های فوقانی و تحتانی و گاهی نارسایی تهویه مشخص می‌شود. پروتئین CSF می‌تواند افزایش یابد که با یا بدون پلئوسیتوز لنفوسیتی است. در EDx، پلی‌نوروپاتی حسی-حرکتی آکسونی منتشر دیده می‌شود. آنتی‌توکسین و آنتی‌بیوتیک باید ظرف مدت ۴۸ ساعت از آغاز علایم تجویز گردند. اگرچه درمان زودهنگام، سبب کاهش میزان بروز و شدت برخی عوارض (یعنی کاردیومیوپاتی) می‌شود، ولی به‌نظر نمی‌رسد که سبب تغییر سیر طبیعی نوروپاتی محیطی ناشی از این بیماری شود. نوروپاتی ایجاد شده، معمولاً ظرف مدت چندین ماه بهبود می‌یابد.

ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)

عفونت HIV می‌تواند سبب ایجاد انواع گوناگونی از عوارض نورولوژیک و از جمله نوروپاتی‌های محیطی شود **(فصل ۲۲۶)**. حدود ۲۰ درصد از افراد آلوده به HIV دچار نوعی نوروپاتی می‌شوند، خواه به‌صورت نتیجهٔ مستقیم خود ویروس، خواه در اثر عفونت‌های ویروسی همراه (مانند CMV)، و خواه در اثر نوروتوکسیسیتهٔ ثانویه به داروهای ضد ویروسی (ادامهٔ مطلب را ببینید). تظاهرات اصلی نوروپاتی محیطی ناشی از عفونت HIV عبارت‌اند از: (۱) پلی‌نوروپاتی متقارن دیستال، (۲) پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی (شامل GBS و CIDP، هر دو)، (۳) مونونوروپاتی‌های متعدد (مانند واسکولیت، ناشی از CMV)، (۴)

پلی‌رادیکولوپاتی (معمولاً ناشی از CMV)، (۵) نوروپاتی خودمختار، و (۶) گانگلیونیت حسی.

پلی‌نوروپاتی متقارن دیستال ناشی از HIV (DSP)

DSP، شایع‌ترین شکل نوروپاتی محیطی ناشی از عفونت HIV بوده و معمولاً در بیماران مبتلا به ایدز دیده می‌شود. وجه مشخصهٔ آن عبارت است از کرخی و پارستزی‌های دردناک که بخش‌های دیستال اندام را مبتلا می‌سازند. اساس آسیب‌شناختی DSP ناشناخته بوده، ولی در اثر آلودگی خود عصب‌های محیطی ایجاد نمی‌شود. این نوروپاتی می‌تواند با واسطهٔ ایمنی رخ دهد، که علت آن شاید آزادسازی سیتوکین‌ها از سلول‌های التهابی احاطه‌کننده باشد. کمبود ویتامین B_{12} می‌تواند در ایجاد برخی موارد نقش داشته، ولی در اکثر موارد DSP، علت اصلی نوروپاتی نیست. برخی داروهای ضد رتروویروسی (مانند دی‌دئوکسی‌سیتیدین، دی‌دئوکسی‌اینوزین، استاوودین) نیز نوروتوکسیک بوده و می‌توانند سبب ایجاد نوروپاتی حسی دردناک شوند.

پلی‌رادیکولونوروپاتی میلین‌زدای التهابی ناشی از HIV

هم AIDP و هم CIDP می‌توانند به‌عنوان عارضهٔ عفونت HIV رخ دهند. AIDP معمولاً در هنگام مثبت شدن تست‌های سرمی ایجاد می‌شود، درحالی‌که CIDP می‌تواند در هر زمان در سیر این عفونت رخ دهد. ویژگی‌های بالینی و EDx، از AIDP یا CIDP نهان‌زاد غیر قابل افتراق هستند (فصل ٤٦٠ را ببینید). علاوه بر افزایش سطوح پروتئین، پلئوسیتوز لنفوسیتی نیز در CSF مشهود است؛ این یافته، به افتراق این پلی‌رادیکولونوروپاتی ناشی از HIV از AIDP/CIDP نهان‌زاد کمک می‌کند.

پلی‌رادیکولوپاتی پیشروندهٔ ناشی از HIV

پلی‌رادیکولونوروپاتی کمری- خاجی پیشروندهٔ حاد که معمولاً ثانویه به عفونت CMV است، ممکن است در بیماران مبتلا به ایدز رخ دهد. بیماران با درد رایدکولار شدید، کرخی، و ضعف در اندام‌های تحتانی مراجعه می‌کنند که معمولاً نامتقارن است. CSF غیر طبیعی بوده، افزایش پروتئین به‌همراه کاهش غلظت گلوکز و پلئوسیتوز نوتروفیلی بارز را نشان می‌دهد. در بررسی EDx، ویژگی‌های اضمحلال آکسونی فعال دیده می‌شوند. این پلی‌رادیکولونوروپاتی ممکن است به‌دنبال درمان ضد ویروسی بهبود یابد.

منونوروپاتی‌های متعدد ناشی از HIV

منونوروپاتی‌های متعدد نیز ممکن است در بیماران مبتلا به HIV و معمولاً در افراد مبتلا به ایدز ایجاد شوند. ضعف، کرخی، پارستزی، و درد در حوزهٔ توزیع عصب‌های مبتلا دیده می‌شوند. در بیوپسی از عصب، اضمحلال آکسونی همراه با واسکولیت نکروزان یا التهاب دور عروق مشاهده می‌گردد. برای واسکولیتی که مستقیماً در اثر عفونت HIV ایجاد شده باشد، درمان با گلوکوکورتیکوئید توصیه می‌شود.

گانگلیونوپاتی / نورونوپاتی حسی ناشی از HIV

گانگلیونیت ریشهٔ پشتی، از عوارض بسیار نادر عفونت با HIV بوده، و نورونوپاتی می‌تواند تظاهری باشد که بیمار با آن مراجعه می‌کند. بیماران دچار آتاکسی حسی مشابه با گانگلیونوپاتی/ نورونوپاتی حسی نهان‌زاد می‌شوند. در NCS، کاهش دامنه یا فقدان پتانسیل عمل عصب حسی (SNAP) دیده می‌شود.

ویروس هرپس واریسلا- زوستر

نوروپاتی محیطی ناشی از عفونت با هرپس واریسلا- زوستر (HVZ) در اثر فعال‌شدن مجدد ویروس نهفته یا در اثر عفونت اولیه ایجاد می‌شود (فصل ۲۱۷). وجه مشخصهٔ دوسوم عفونت‌ها در بزرگسالان، عبارت است از زوستر درمی که در آن، درد شدید و پارستزی در یک ناحیهٔ درماتومی ایجاد شده و پس از گذشت یک یا دو هفته، بثورات وزیکولی با همان توزیع پدیدار می‌شوند. ضعف در عضلاتی که توسط ریشه‌های مرتبط با توزیع درماتومی ضایعات پوستی عصب‌دهی می‌شوند، در ۳۰-۵ درصد بیماران رخ می‌دهد. حدود ۲۵ درصد بیماران، دچار درد پیوسته هستند (نورالژی پس از هرپس [PHN]). نتایج یک کارآزمایی بالینی بزرگ نشان داد که واکسیناسیون علیه زوستر، سبب کاهش میزان بروز HVZ در نزد افراد واکسینه شده به میزان ۵۱ درصد و کاهش میزان بروز PHN به میزان ۶۷ درصد می‌شود. درمان PHN، علامتی است (جدول ٦-٤٥٩).

سیتومگالوویروس

CMV می‌تواند سبب ایجاد پلی‌رادیکولوپاتی کمری- خاجی و

منونوروپاتی‌های متعدد در بیماران دچار عفونت HIV و سایر بیماری‌های همراه با نقص ایمنی شود (فصل ۲۱۹).

ویروس اپشتین- بار

عفونت EBV با GBS، نوروپاتی‌های جمجمه‌ای، منونوروپاتی مولتیپلکس، پلکسوپاتی شبکهٔ بازویی، رادیکولوپلکسوپاتی کمری- خاجی، و نورونوپاتی‌های حسی همراه بوده است (فصل ۲۱۸).

ویروس‌های هپاتیت

هپاتیت B و C می‌توانند سبب ایجاد منونوروپاتی های متعدد ناشی از واسکولیت، AIDP، یا CIDP شوند (فصل ۳۶۲).

نوروپاتی‌های ناشی از بدخیمی

بیماران دچار بدخیمی ممکن است به چهار دلیل زیر، به نوروپاتی مبتلا شوند: (۱) تأثیر مستقیم سرطان از طریق تهاجم به عصب‌ها یا وارد آوردن فشار بر آنها؛ (۲) اثر دوردست یا پارانئوپلاستیک؛ (۳) اثر توکسیک درمان؛ یا (۴) به‌عنوان پیامد سرکوب ایمنی ناشی از داروهای سرکوب‌گر ایمنی. شایع‌ترین بدخیمی مرتبط در این میان، سرطان ریه است، ولی نوروپاتی‌ها می‌توانند از عوارض کارسینوم پستان، تخمدان، معده، کولون، رکتوم، و سایر اعضا و از جمله دستگاه تکثیر لنفاوی نیز باشند.

گانگلیونوپاتی / نورونوپاتی حسی پارانئوپلاستیک

انسفالومیلیت/ نورونوپاتی حسی پارانئوپلاستیک (PEM/SN) معمولاً از عوارض کارسینوم سلول کوچک ریه است (فصل ۱۲۲). بیماران معمولاً با کرخی و پارستزی‌هایی در بخش‌های دیستال اندام‌ها مراجعه می‌کنند که اغلب نامتقارن هستند؛ و شروع آن می‌تواند حاد بوده یا آنکه به‌تدریج پیشرونده باشد. از بین رفتن شدید حس عمقی، سبب آتاکسی حسی می‌شود. ضعف ممکن است وجود داشته باشد، که معمولاً ثانویه به میلیت هم‌زمان، نورونوپاتی حرکتی، یا سندرم میاستنیک لامبرت- ایتون (LEMS) همزمان است. بسیاری از بیماران دچار سردرگمی، اختلال حافظه، افسردگی، توهم یا تشنج، یا آتاکسی مخچه‌ای نیز می‌شوند. در سرم یا CSF اکثر بیماران دچار PEM/SN پارانئوپلاستیک، آنتی‌بادی‌های ضد نورونی چند- دودمانی (IgG) علیه نوعی پروتئین ۳۵ تا ۴۰ کیلودالتونی یا مجموعه‌ای از پروتئین‌ها که اصطلاحاً آنتی‌ژن Hu نامیده می‌شود، یافت می‌گردد. CSF ممکن است طبیعی بوده یا افزایش پروتئین و پلئوسیتوز لنفوسیتی خفیفی را نشان دهد. PEM/SN احتمالاً در اثر شباهت آنتی‌ژنی بین پروتئین‌های بیان شده در سلول‌های توموری و سلول‌های نورونی ایجاد می‌گردد که سبب بروز نوعی پاسخ ایمنی علیه هر دو نوع سلول مذکور می‌شود. درمان سرطان زمینه‌ای، معمولاً تأثیری بر سیر PEM/SN ندارد. معهذا، گهگاه ممکن است برخی بیماران به دنبال درمان تومور، بهبود یابند. متأسفانه، پلاسمافرز، ایمونوگلوبولین وریدی، و داروهای سرکوب‌گر ایمنی تأثیر مفیدی را نشان نداده‌اند.

نوروپاتی ثانویه به ارتشاح تومور

سلول‌های بدخیم و به‌ویژه لوکمی و لنفوم می‌توانند در عصب‌های محیطی و جمجمه‌ای ارتشاح یافته، و سبب ایجاد منونوروپاتی، منونوروپاتی مولتی‌پلکس، پلی‌رادیکولوپاتی، پلکسوپاتی، یا حتی پلی‌نوروپاتی پروگزیمال و دیستال یا دیستال متقارن منتشر شوند. نوروپاتی ناشی از ارتشاح تومور، اغلب دردناک است؛ و می‌تواند تظاهری از سرطان باشد که بیمار با آن مراجعه می‌کند، و یا علامت هشدار دهندهٔ عود باشد. این نوروپاتی ممکن است با درمان لوکمی یا لنفوم زمینه‌ای و یا با تجویز گلوکوکورتیکوئیدها بهبود یابد.

نوروپاتی به‌عنوان عارضهٔ پیوند مغز استخوان

نوروپاتی می‌تواند در بیمارانی که تحت پیوند مغز استخوان (BMT) قرار می‌گیرند، و به‌دلیل اثرات توکسیک شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، عفونت، یا نوعی پاسخ خود- ایمنی علیه عصب‌های محیطی ایجاد شود. نوروپاتی محیطی در BMT اغلب با بیماری پیوند- علیه- میزبان (GVHD) همراه است. GVHD مزمن، دارای ویژگی‌های مشترک بسیاری با انواع گوناگونی از اختلالات خود- ایمنی بوده، و لذا احتمال آن می‌رود که نوعی پاسخ با واسطهٔ ایمنی علیه عصب‌های محیطی، در ایجاد آن نقش داشته باشد. بیماران دچار GVHD مزمن، ممکن است دچار نوروپاتی‌های جمجمه‌ای، پلی‌نوروپاتی‌های حسی- حرکتی، منونوروپاتی‌های متعدد، و نوروپاتی‌های محیطی منتشر

شدیدی شوند که به AIDP یا CIDP شباهت دارند. این نوروپاتی ممکن است با افزایش شدت درمان سرکوب‌گر ایمنی یا تعدیل‌کنندهٔ ایمنی و ازبین‌رفتن GVHD، بهبود یابد.

لنفوم

لنفوم می‌تواند از طریق ارتشاح یا وارد آوردن فشار مستقیم بر روی عصب‌ها و یا از طریق نوعی فرآیند پارانئوپلاستیک، سبب ایجاد نوروپاتی شود. این نوروپاتی می‌تواند صرفاً حسی یا حرکتی باشد، ولی شایع‌ترین شکل آن، حسی- حرکتی است. الگوی درگیری نیز می‌تواند متقارن، نامتقارن، یا چندکانونی باشد، و سیر آن نیز می‌تواند حاد، تدریجاً پیشرونده، یا دارای عود و فروکش باشد. نتایج EDx می‌توانند با نوعی فرآیند آکسونی یا میلین‌زدا مطابقت داشته باشند. در CSF می‌توان پلئوسیتوز لنفوسیتی و افزایش پروتئین را مشاهده کرد. در بیوپسی از عصب، ممکن است سلول‌های التهابی اندونوریومی در هر دو حالت ناشی از ارتشاح یا پارانئوپلازی دیده شوند. وجود جمعیتی تک‌دودمانی از سلول‌ها، به‌نفع تهاجم لنفوماتو است. این نوروپاتی ممکن است به درمان لنفوم زمینه‌ای یا درمان‌های تعدیل‌کنندهٔ ایمنی پاسخ دهد.

میلوم متعدد

میلوم متعدد (MM) معمولاً در دهۀ پنجم تا هفتم زندگی و با خستگی، درد استخوان، کم‌خونی، و هیپرکلسیمی تظاهر می‌کند (فصل ۱۳٦). حتی تا ۴۰ درصد از بیماران ممکن است ویژگی‌های بالینی و EDx نوروپاتی را نشان دهند. شایع‌ترین الگو، پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی یا حسی آکسونی دیستال است. با شیوعی کمتر، ممکن است پلی‌رادیکولونوروپاتی میلین‌زدای مزمن رخ دهد (POEMS را در فصل ٤٦٠ ببینید). پلی‌نوروپاتی آمیلوئید ممکن است از عوارض MM باشد، و باید در بیماران دچار پارستزی‌های دردناک، از بین رفتن حس تمایز حرارت و نوک سوزن، و اختلال عملکرد خودمختار (که بیانگر نوروپاتی رشته‌های نازک است) و CTS به آن شک کرد. پلاسماسیتوم‌های در حال گسترش می‌توانند عصب‌های جمجمه‌ای و ریشه‌های نخاعی را نیز تحت فشار قرار دهند. نوعی پروتئین تک‌دودمانی، که معمولاً از زنجیره‌های سبک کاپا یا زنجیره‌های سنگین گاما یا میو تشکیل یافته، ممکن است در سرم یا ادرار یافت شود. در EDx معمولاً کاهش دامنه، به همراه طبیعی بودن یا اختلال خفیف سرعت هدایت و زمان تأخیر دیده می‌شود. سوار شدن نوروپاتی عصب مدیان در مچ دست شایع است. بیوپسی از بالشتک چربی شکم، رکتوم، یا عصب سورال را می‌توان جهت جستجوی رسوب آمیلوئید انجام داد. متأسفانه، درمان MM زمینه‌ای، معمولاً تأثیری بر سیر این نوروپاتی ندارد.

نوروپاتی‌های همراه با گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص (فصل ۴۶۰ را ببینید)

نوروپاتی‌های توکسیک ثانویه به شیمی‌درمانی

بسیاری از ترکیبات شیمی‌درمانی که به‌طور شایع مصرف می‌شوند، می‌توانند سبب ایجاد نوعی نوروپاتی توکسیک شوند (جدول ۷-٤٥٩). هم سازوکاری که این ترکیبات موجب ایجاد نوروپاتی‌های توکسیک می‌شوند و هم نوع خاص نوروپاتی ایجاد شده، متفاوت هستند. به‌نظر می‌رسد خطر ایجاد نوروپاتی توکسیک یا نوروپاتی شدیدتر، در بیماران دچار نوروپاتی قبلی (مانند بیماری شارکو- ماری- توث، نوروپاتی دیابتی) و نیز در افرادی که سایر داروهای بالقوه نوروتوکسیک دیگر (مانند نیتروفورانتوئین، ایزونیازید، دی‌سولفیرام، پیریدوکسین) مصرف می‌کنند، بیشتر باشد. ترکیبات شیمی‌درمانی معمولاً سبب ایجاد نوروپاتی حسی شدیدتری در مقایسه با نوروپاتی آکسونی حرکتی وابسته به طول یا نورونوپاتی/ گانگلیونوپاتی می‌شوند.

سایر نوروپاتی‌های توکسیک

نوروپاتی‌ها می‌توانند به‌صورت عوارض اثرات توکسیک داروهای مختلف و سایر تماس‌های محیطی ایجاد شوند (جدول ۸-٤٥٩). در ادامه، نوروپاتی‌های شایع‌تر ناشی از این ترکیبات شرح داده خواهند شد.

کلروکین و هیدروکسی‌کلروکین

کلروکین و هیدروکسی‌کلروکین می‌توانند سبب ایجاد نوعی میوپاتی توکسیک شوند که وجه مشخصهٔ آن عبارت است از آتروفی و ضعف پروگزیمال بدون درد و با پیشرفت آهسته، که در اندام‌های تحتانی شدیدتر از اندام‌های فوقانی می‌باشد. به‌علاوه، نوروپاتی می‌تواند با یا بدون میوپاتی نیز ایجاد شده، سبب اختلال حسی و ضعف دیستال گردد. این «نورومیوپاتی» معمولاً در بیمارانی دیده می‌شود که روزانه ۵۰۰mg را به مدت

جدول ۷-۴۵۹ نوروپاتی‌های توکسیک ثانویه به شیمی‌درمانی

دارو	سازوکار نوروتوکسیسیته	علایم بالینی	بافت‌شناسی- آسیب‌شناسی عصب	EMG/NCS
آلکالوئیدهای وینکا (وین‌کریستین، وین‌بلاستین، وین‌دزین، وینورلبین)	تداخل با سرهم‌شدن میکروتوبول‌های آکسونی؛ مختل کردن انتقال آکسونی	PN متقارن حسی- حرکتی رشته‌های ضخیم/ نازک؛ علایم خودمختار شایع هستند؛ نوروپاتی‌های جمجمه‌ای ناشایع	اضمحلال آکسونی رشته‌های میلین‌دار و بدون میلین؛ بازسازی خوشه‌ها، حداقل میلین‌زدایی قطعه‌ای	PN حسی- حرکتی آکسونی؛ عصب‌زدایی دیستال در EMG، QST غیر طبیعی، به‌ویژه درک ارتعاش
سیس‌پلاتین	آسیب ترجیحی به گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی: ؟ اتصال به DNA و ایجاد اتصالات متقاطع با آن ؟ مهار سنتز پروتئین ؟ مختل کردن انتقال آکسونی	نورونوپاتی حسی غالب رشته‌های ضخیم؛ آتاکسی حسی	از بین رفتن رشته‌های میلین‌دار و بدون میلین ضخیم > نازک؛ اضمحلال آکسونی با خوشه‌های کوچکی از رشته‌های در حال بازسازی؛ میلین‌زدایی قطعه‌ای ثانویه	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPها و EMG طبیعی؛ QST غیر طبیعی، به‌ویژه درک ارتعاش
تاکسان‌ها (پکلی‌تاکسل، دوسه‌تاکسل)	تحریک سرهم شدن میکروتوبول‌های آکسونی؛ تداخل در انتقال آکسونی	PN متقارن عمدتاً حسی؛ رشته‌های ضخیم بیشتر از رشته‌های نازک درگیر می‌شوند	از بین رفتن رشته‌های میلین‌دار و بدون میلین ضخیم> نازک؛ اضمحلال آکسونی با خوشه‌های کوچکی از رشته‌های در حال بازسازی؛ میلین‌زدایی قطعه‌ای ثانویه	PN حسی- حرکتی آکسونی؛ عصب‌زدایی دیستال در EMG، QST غیر طبیعی، به‌ویژه درک ارتعاش
سورامین PN آکسونی	ناشناخته: مهار اتصال به عامل رشد نوروتروفیک؛ ؟ ذخیره‌سازی لیزوزومی نورونی	PN عمدتاً حسی متقارن و وابسته به طول	توصیف نشده است	اختلالات مطابق با PN حسی- حرکتی آکسونی
PN میلین‌زدا	ناشناخته؛ اثرات تعدیل‌کنندهٔ ایمنی	PN حسی- حرکتی تحت حاد همراه با ضعف منتشر پروگزیمال و دیستال؛ فقدان رفلکس‌ها؛ افزایش پروتئین CSF	از بین رفتن رشته‌های میلین‌دار ضخیم و نازک به‌همراه میلین‌زدایی اولیه و اضمحلال آکسونی ثانویه؛ گاهی ارتشاح سلول التهابی اپی‌نوریومی و اندونوریومی	ویژگی‌های مشخصهٔ نوعی PN حسی- حرکتی میلین‌زدای اکتسابی (مانند CVهای آهسته، افزایش زمان تأخیر دیستال و تأخیر موج F، بلوک هدایت، پراکندگی زمانی)
سیتارابین (ARA-C)	ناشناخته؛ ؟ توکسیسیتهٔ انتخابی سلول شوان؛ ؟ اثرات تعدیل‌کنندهٔ ایمنی	سندرم شبه GBS؛ نوروپاتی خالص حسی؛ پلکسوپاتی شبکهٔ بازویی	از بین رفتن رشته‌های میلین‌دار؛ اضمحلال آکسونی؛ میلین‌زدایی قطعه‌ای؛ بدون التهاب	PN حسی- حرکتی آکسونی، میلین‌زدا، یا مختلط؛ عصب‌زدایی در EMG

جدول ۷-۴۵۹ نوروپاتی‌های توکسیک ثانویه به شیمی‌درمانی ـــ ادامه

دارو	سازوکار نوروتوکسیسیته	علایم بالینی	بافت‌شناسی- آسیب‌شناسی عصب	EMG/NCS
اتوپوزاید (VP-16)	ناشناخته؛ ؟ توکسیسیتهٔ انتخابی گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی	PN عمدتاً حسی وابسته به طول؛ نوروپاتی خودمختار	توصیف نشده است	اختلالات مطابق با PN حسی- حرکتی آکسونی
بورتزومیب (Velcade)	ناشناخته		گزارش نشده است	اختلالات مطابق با نوروپاتی حسی آکسونی همراه با درگیری زودرس رشته‌های نازک (بررسی‌های خودمختار غیر طبیعی)

علایم اختصاری: CMAP، پتانسیل عمل حرکتی مرکب؛ CVs، سرعت‌های هدایت؛ EMG، الکترومیوگرافی؛ GBS، سندرم گیلن- باره؛ NCS، بررسی‌های هدایت عصبی؛ PN، پلی‌نوروپاتی؛ QST، تست حسی کمّی؛ SNAP، پتانسیل عمل عصب حسی.

جدول ۸-۴۵۹ نوروپاتی‌های توکسیک

دارو	سازوکار نوروتوکسیسیته	علایم بالینی	بافت‌شناسی- آسیب‌شناسی عصب	EMG/NCS
مترونیدازول	ناشناخته	پارستزی‌های دردناک و از بین رفتن رشته‌های حسی ضخیم و نازک و گاهی ضعف دیستال با الگوی وابسته به طول	اضمحلال آکسونی رشته‌های میلین‌دار ضخیم؛ تورم آکسونی؛ میلین‌زدایی قطعه‌ای	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا تنها با کاهش مختصر دامنه
مترونیدازول	ناشناخته	پارستزی‌های دردناک و از بین رفتن رشته‌های حسی ضخیم و نازک و گاهی ضعف دیستال با الگوی وابسته به طول	اضمحلال آکسونی	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی
کلروکین و هیدروکسی کلروکین	ویژگی‌های آمفی‌فیلیک ممکن است سبب ایجاد کمپلکس‌های دارو- لیپید شوند که غیر قابل هضم بوده و موجب تجمع واکوئل‌های خود- خوار می‌گردند	از بین رفتن رشته‌های حسی ضخیم و نازک و ضعف دیستال با الگوی وابسته به طول؛ میوپاتی سوار شده، ممکن است سبب ایجاد ضعف پروگزیمال شود	اضمحلال آکسونی همراه با واکوئل‌های خود- خوار در عصب‌ها و رشته‌های عضلانی	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه؛ عصب‌زدایی دیستال در EMG؛ تحریک‌پذیری و MUAPهایی با نمای میوپاتیک پروگزیمال در بیمارانی که میوپاتی توکسیک بر روی آنها سوار شده است

جدول ۸-۴۵۹ نوروپاتی‌های توکسیک ـــ ادامه

دارو	سازوکار نوروتوکسیسیته	علایم بالینی	بافت‌شناسی- آسیب‌شناسی عصب	EMG/NCS
آمیودارون	ویژگی‌های آمفی‌فیلیک ممکن است سبب ایجاد کمپلکس‌های دارو- لیپید شوند که غیر قابل هضم بوده و موجب تجمع واکوئل‌های خود- خوار می‌گردند	پارستزی و درد همراه با از بین رفتن رشته‌های حسی ضخیم و نازک و ضعف دیستال با الگوی وابسته به طول؛ میوپاتی سوار شده، ممکن است سبب ایجاد ضعف پروگزیمال شود	اضمحلال آکسونی و میلین‌زدایی قطعه‌ای همراه با انکلوزیون‌های میلوئید در عصب‌ها و رشته‌های عضلانی	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه؛ ممکن است آهسته شدن بارز CVها نیز دیده شود؛ عصب‌زدایی دیستال در EMG؛ تحریک‌پذیری و MUAPهایی با نمای میوپاتیک پروگزیمال در بیمارانی که میوپاتی توکسیک بر روی آنها سوار شده است
کلشی‌سین	مهار پلیمریزاسیون توبولین در میکروتوبول‌ها و مختل کردن جریان آکسوپلاسمی	کرخی و پارستزی همراه با از بین رفتن رشته‌های ضخیم با الگوی وابسته به طول؛ میوپاتی سوار شده، ممکن است سبب ایجاد ضعف پروگزیمال و دیستال شود	در بیوپسی از عصب اضمحلال آکسونی دیده می‌شود؛ در بیوپسی از عضله، رشته‌ها به‌همراه واکوئل‌ها دیده می‌شوند	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه؛ تحریک‌پذیری و MUAPهایی با نمای میوپاتیک پروگزیمال در بیمارانی که میوپاتی توکسیک بر روی آنها سوار شده است
پودوفیلین	اتصال به میکروتوبول‌ها و مختل کردن جریان آکسوپلاسمی	اختلال حسی، گزگز، ضعف عضلانی، و کاهش رفلکس‌های کشش عضلانی با الگوی وابسته به طول؛ نوروپاتی خودمختار	اضمحلال آکسونی	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
تالیدومید	ناشناخته	کرخی، گزگز، و درد سوزشی و ضعف با الگوی وابسته به طول	اضمحلال آکسونی؛ در کالبدشکافی، اضمحلال گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی دیده می‌شود	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
دی‌سولفیرام	تجمع نوروفیلامنت‌ها و مختل شدن جریان آکسوپلاسمی	کرخی، گزگز، و درد سوزشی با الگوی وابسته به طول	اضمحلال آکسونی همراه با تجمع نوروفیلامنت‌ها در آکسون‌ها	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه

جدول ۸-۴۵۹ نوروپاتی‌های توکسیک ــــ ادامه

دارو	سازوکار نوروتوکسیسیته	علایم بالینی	بافت‌شناسی- آسیب‌شناسی عصب	EMG/NCS
داپسون	ناشناخته	ضعف دیستال که می‌تواند به عضلات پروگزیمال نیز پیشرفت کند؛ اختلال حسی	اضمحلال آکسونی و میلین‌زدایی قطعه‌ای	CMAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با SNAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
لفلونومید	ناشناخته	پارستزی و کرخی با الگوی وابسته به طول	ناشناخته	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
نیتروفورانتوئین	ناشناخته	کرخی، پارستزی‌های دردناک و ضعف شدید که می‌تواند به GBS شبیه باشد	اضمحلال آکسونی؛ در بررسی‌های کالبدشکافی، اضمحلال گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی و سلول‌های شاخ قدامی دیده می‌شود	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
پیریدوکسین (ویتامین B_6)	ناشناخته	دیس‌استزی‌ها و آتاکسی حسی؛ مختل شدن رشته‌های حسی ضخیم در معاینه	از بین رفتن چشمگیر آکسون‌های حسی و اجسام سلولی در گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی	SNAPهای با دامنهٔ کاهش یافته یا فقدان آنها
ایزونیازید	مهار پیریدوکسال فسفوکیناز و در نتیجه کمبود پیریدوکسین	دیس‌استزی‌ها و آتاکسی حسی؛ مختل شدن رشته‌های حسی ضخیم در معاینه	از بین رفتن چشمگیر آکسون‌های حسی و اجسام سلولی در گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی و اضمحلال ستون‌های پشتی	SNAPهایی (و بمیزانی کمتر، CMAPهایی) با دامنهٔ کاهش یافته یا فقدان آنها
اتامبوتول	ناشناخته	کرخی همراه با از بین رفتن رشته‌های ضخیم در معاینه	اضمحلال آکسونی	SNAPهای با دامنهٔ کاهش یافته یا فقدان آنها
آنتی‌نوکلئوزیدها	ناشناخته	دیس‌استزی‌ها و آتاکسی حسی؛ مختل شدن رشته‌های حسی ضخیم در معاینه	اضمحلال آکسونی	SNAPهای با دامنهٔ کاهش یافته یا فقدان آنها
فنی‌توئین	ناشناخته	کرخی همراه با از بین رفتن رشته‌های ضخیم در معاینه	اضمحلال آکسونی و میلین‌زدایی قطعه‌ای	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
لیتیم	ناشناخته	کرخی همراه با از بین رفتن رشته‌های ضخیم در معاینه	اضمحلال آکسونی	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه

جدول ۸-۴۵۹ نوروپاتی‌های توکسیک ـــ ادامه

دارو	سازوکار نوروتوکسیسیته	علایم بالینی	بافت‌شناسی- آسیب‌شناسی عصب	EMG/NCS
اکریلامید	ناشناخته؛ ممکن است در اثر مختل شدن انتقال آکسونی ایجاد شود	کرخی همراه با از بین رفتن رشته‌های ضخیم در معاینه؛ آتاکسی حسی؛ ضعف دیستال خفیف	اضمحلال آکسون‌های حسی در عصب‌های محیطی و ستون‌های خلفی، مسیرهای نخاعی- مخچه‌ای، اجسام پستانی، مسیرهای بینایی، و مسیرهای قشری- نخاعی در CNS	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
دی‌سولفید کربن	ناشناخته	کرخی و گزگز وابسته به طول همراه با ضعف دیستال خفیف	تورم آکسونی همراه با تجمع نوروفیلامنت‌ها	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
اتیلن اکسید	ناشناخته؛ ممکن است به‌صورت ترکیب آلکیله‌کننده عمل کرده و به DNA متصل شود	کرخی و گزگز وابسته به طول؛ ممکن است ضعف دیستال خفیف نیز ایجاد کند	اضمحلال آکسونی	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
ارگانوفسفات‌ها	اتصال به استراز هدف نوروپاتی و مهار آن	علایم زودرس، همان علایم انسداد عصبی- عضلانی همراه با ضعف منتشر هستند؛ در ادامه، PN حسی- حرکتی آکسونی ایجاد می‌شود	اضمحلال آکسونی همراه با اضمحلال دستهٔ گراسیل و مسیرهای قشری- نخاعی	زودرس: شلیک مکرر CMAPها و کاهش آنها در اثر تحریک مکرر عصب؛ دیررس: PN حسی- حرکتی آکسونی
هگزاکربن‌ها	ناشناخته؛ می‌تواند سبب اتصالات متقاطع کووالانسی میان نوروفیلامنت‌ها شود	PN حسی- حرکتی حاد و شدید که می‌تواند شبیه به GBS باشد	اضمحلال آکسونی همراه با آکسون‌های غول‌آسای متورم شده در اثر تجمع نوروفیلامنت‌ها	علایم PN حسی- حرکتی آکسونی میلین‌زدا و/ یا آکسونی مختلط- کاهش دامنه‌ها، افزایش زمان تأخیر دیستال، بلوک هدایتی، و آهسته‌شدن CVها
سرب	ناشناخته؛ ممکن است در عملکرد میتوکندری تداخل کند	انسفالوپاتی؛ نوروپاتی حرکتی (که اغلب شبیه به نوروپاتی رادیال همراه با افتادگی مچ دست و انگشت است)؛ نوروپاتی خودمختار؛ تغییر رنگ لثه‌ها به رنگ سیاه مایل به آبی	اضمحلال آکسونی در آکسون‌های حرکتی	کاهش دامنهٔ CMAP همراه با عصب‌زدایی فعال در EMG

جدول ۸-۴۵۹ نوروپاتی‌های توکسیک ـــ ادامه				
دارو	سازوکار نوروتوکسیسیته	علایم بالینی	بافت‌شناسی- آسیب‌شناسی عصب	EMG/NCS
جیوه	ناشناخته؛ ممکن است با گروه‌های سولفهیدریل ترکیب شود	درد شکمی و سندرم نفروتیک؛ انسفالوپاتی؛ آتاکسی؛ پارستزی‌ها	اضمحلال آکسونی؛ اضمحلال گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی، کالکارین، و قشر مخچه	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
تالیم	ناشناخته	انسفالوپاتی؛ علایم حسی دردناک؛ اختلال خفیف حس ارتعاش؛ ضعف دیستال یا منتشر نیز ممکن است ایجاد گردد؛ نوروپاتی خودمختار؛ طاسی	اضمحلال آکسونی	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه
آرسنیک	ناشناخته؛ ممکن است با گروه‌های سولفهیدریل ترکیب شود	درد شکمی، درد سوزشی، و پارستزی‌ها؛ ضعف منتشر؛ نارسایی خودمختار؛ می‌تواند شبیه به GBS باشد	اضمحلال آکسونی	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ همراه با CMAPهای طبیعی یا با کاهش دامنه؛ ممکن است ویژگی‌های میلین‌زدایی را نشان دهند؛ افزایش زمان تأخیر دیستال و آهسته‌شدن CVها
طلا	ناشناخته	پارستزی‌های دیستال و کاهش تمامی عملکردهای حسی	اضمحلال آکسونی	SNAPهای با دامنهٔ کم یا غیر قابل اخذ

علایم اختصاری: CMAP، پتانسیل عمل حرکتی مرکب؛ CVs، سرعت‌های هدایت؛ EMG، الکترومیوگرافی؛ GBS، سندرم گیلن- باره؛ MUAP، پتانسیل عمل عضلانی؛ NCS، بررسی‌های هدایت عصبی؛ PN، پلی‌نوروپاتی؛ SNAP، پتانسیل عمل عصب حسی.

یک سال یا بیشتر مصرف می‌کنند، ولی حتی با دوزهایی مانند ۲۰۰ میلی‌گرم در روز نیز گزارش شده است. سطوح سرمی CK، معمولاً به‌دلیل سوار شدن میوپاتی، افزایش می‌یابند. در NCS، آهسته شدن خفیف NCVهای حسی و حرکتی همراه با کاهش خفیف تا متوسط دامنه‌های آنها دیده می‌شود، هرچند در بیمارانی که فقط دچار میوپاتی هستند، NCS ممکن است طبیعی باشد. در EMG، پتانسیل‌های عمل عضلانی میوپاتیک (MUAPها)، افزایش فعالیت الحاقی به‌شکل امواج تیز مثبت، پتانسیل‌های فیبریلاسیون، و گاهی پتانسیل‌های میوتونیک، به‌ویژه در عضلات پروگزیمال دیده می‌شود. MUAPهای نوروژنیک و کاهش به‌کارگیری، در عضلات دیستال‌تر مشاهده می‌گردد. در بیوپسی از عصب، واکوئل‌های خود- خوار در داخل سلول‌های شوان یافت می‌شوند. این واکوئل‌ها ممکن است در بیوپسی از عضله نیز دیده شوند. مبنای آسیب‌شناختی این نوروپاتی ناشناخته بوده، ولی ممکن است با ویژگی‌های آمفی‌فیلیک دارو مرتبط باشد. این ترکیبات، حاوی هر دو نوع نواحی هیدروفوب و هیدروفیل بوده که واکنش متقابل آنها با فسفولیپیدهای آنیونی غشاهای سلولی و اندامک‌ها را امکان‌پذیر می‌سازند. کمپلکس‌های دارو- لیپید ممکن است نسبت به هضم توسط آنزیم‌های لیزوزومی مقاوم بوده، و سبب تشکیل واکوئل‌های خود- خوار مملو از بقایای میلوئید می‌گردند که ممکن است به‌نوبهٔ خود، موجب اضمحلال عصب‌ها و رشته‌های

عضلانی شوند. علایم و نشانه‌های نوروپاتی و میلوپاتی، معمولاً پس از قطع دارو، برگشت‌پذیر هستند.

آمیودارون

آمیودارون می‌تواند سبب ایجاد نورومیوپاتی مشابه با کلروکین و هیدروکسی‌کلروکین شود. این نورومیوپاتی معمولاً پس از مصرف دارو به‌مدت ۳-۲ سال ظاهر می‌شود. در بیوپسی از عصب، ترکیبی از میلین‌زدایی قطعه‌ای و از بین رفتن آکسون دیده می‌شود. در زیر میکروسکوپ الکترونی، انکلوزیون‌های تیغه‌ای یا متراکم در سلول‌های شوان، پری‌سیت‌ها، و سلول‌های اندوتلیومی دیده می‌شود. انکلوزیون‌های یافت شده در بیوپسی از عصب و عضله، حتی تا ۲ سال پس از قطع دارو نیز مشاهده شده‌اند.

کُلشی‌سین

کلشی‌سین نیز می‌تواند سبب ایجاد نوعی نورومیوپاتی شود. بیماران معمولاً با ضعف پروگزیمال و کرخی و گزگز در بخش‌های دیستال اندام‌ها مراجعه می‌کنند. در EDX ویژگی‌های پلی‌نوروپاتی آکسونی دیده می‌شود. در بیوپسی از عضله، میوپاتی واکوئلی دیده می‌شود، درحالی‌که در عصب‌های حسی، اضمحلال آکسونی یافت می‌گردد. کلشی‌سین سبب مهار پلیمریزه‌شدن توبولین و تبدیل آن به میکروتوبول‌ها می‌شود. تخریب میکروتوبول‌ها احتمالاً سبب مختل شدن حرکت درون‌سلولی پروتئین‌های مهم، مواد مغذی، و فرآورده‌های زائد در عضله و عصب می‌شود.

تالیدومید

تالیدومید نوعی ترکیب تعدیل‌کنندهٔ ایمنی است که برای درمان میلوم متعدد، GVHD، جذام، و سایر اختلالات خود- ایمنی تجویز می‌شود. تالیدومید هم با اثرات تراتوژن شدید و هم با نوروپاتی محیطی همراه است که می‌تواند سبب محدود شدن دوز دارو گردد. بیماران دچار کرخی، گزگز دردناک، و سوزش آزارنده در پاها و دست‌ها و با شیوع کمتر، ضعف و آتروفی عضلات می‌شوند. حتی پس از قطع دارو به‌مدت ۶-۴ سال، تا ۵۰ درصد بیماران همچنان علایم قابل‌ملاحظه‌ای را تجربه می‌کنند. در NCS، کاهش دامنه یا فقدان کامل SNAPها دیده می‌شود، که البته در صورت وجود آنها، سرعت هدایت حفظ شده است. NCSهای حرکتی معمولاً طبیعی هستند. در بیوپسی از عصب، از بین رفتن رشته‌های میلین‌دار ضخیم و اضمحلال آکسونی دیده می‌شود. اضمحلال سلول‌های گانگلیون ریشهٔ پشتی نیز در کالبدشکافی گزارش شده است.

توکسیسیتهٔ پیریدوکسین (ویتامین B_6)

پیریدوکسین نوعی ویتامین ضروری است که به‌عنوان کوآنزیمی برای ترانس‌آمیناسیون و دِکربوکسیلاسیون عمل می‌کند. مع‌هذا، در دوزهای بالا (۱۱۶ میلی‌گرم در روز)، بیماران ممکن است دچار نوعی نوروپاتی حسی شدید همراه با دیس‌استزی و آتاکسی حسی شوند. در NCS، فقدان SNAPها یا کاهش شدید دامنهٔ آنها به‌همراه CMAPهای نسبتاً حفظ شده دیده می‌شود. در بیوپسی از عصب، از بین رفتن آکسون در تمام رشته‌ها (با هر ضخامت) مشاهده می‌گردد. در حیوانات آزمایشگاهی، از بین رفتن سلول‌های گانگلیون ریشهٔ پشتی و متعاقباً اضمحلال مسیرهای حسی محیطی و مرکزی، هر دو، گزارش شده است.

ایزونیازید

یکی از شایع‌ترین عوارض جانبی ایزونیازید (INH)، نوروپاتی محیطی است. دوزهای استاندارد INH (۵-۳ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز) با میزان بروز ۲ درصدی نوروپاتی همراه هستند، درحالی‌که نوروپاتی در حداقل ۱۷ درصد از بیمارانی که دوز بالاتر از ۶ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز را مصرف می کنند، ایجاد می‌شود. سالمندان، افراد دچار سوء تغذیه، و «استیله‌کننده‌های آهسته»، در معرض خطر بالاتری از نظر ابتلا به این نوروپاتی قرار دارند. INH سبب مهار پیریدوکسال فسفوکیناز و در نتیجه کمبود پیریدوکسین و نوروپاتی حاصله می‌شود. تجویز پیریدوکسین به‌صورت پیشگیرانه و با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز می‌تواند از ایجاد این نوروپاتی پیشگیری کند.

ترکیبات ضد رتروویروسی

چهار آنالوگ نوکلئوزیدی یعنی زالسیتابین (دی‌دئوکسی‌سیتیدین یا ddC)، دیدانوزین (دی‌دئوکسی‌اینوزین یا ddI)، استاوودین (d4t)، و لامی‌وودین (3TC)، و نیز مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی ضد رتروویروسی (NRTIها) برای درمان

عفونت HIV مورد استفاده قرار می‌گیرند. یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی محدود کنندهٔ دوز این داروها، نوروپاتی دردناک متقارن و وابسته به طول عمدتاً حسی است. در این میان، بیشترین مطالعه بر روی زالسیتابین (ddC) انجام شده است، و این دارو در دوزهای بالاتر از ۰/۱۸ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، با آغاز تحت‌حاد سوزش شدید و دردهای نافذ در پاها و دست‌ها همراه است. در NCS، کاهش دامنهٔ SNAPها همراه با طبیعی بودن نتایج بررسی‌های حرکتی دیده می‌شود. آنالوگ‌های نوکلئوزیدی، سبب مهار DNA پلیمراز میتوکندریایی می‌شوند که همان مبنای آسیب‌شناختی احتمالی برای ایجاد این نوروپاتی است. به‌دلیل وجود «اثر پیوسته[1]»، بیماران ممکن است حتی تا ۳-۲ هفته پس از قطع دارو نیز بدتر شدن علایم را تجربه کنند. با کاهش دوز دارو، بهبود نوروپاتی در اکثر بیماران و پس از چندین ماه (با میانگین مدت حدود ۱۰ هفته) دیده می‌شود.

هگزاکربن‌ها (*اِن*- هگزان، متیل *اِن*- بوتیل کتون) نوروپاتی استنشاق‌کنندگان چسب

اِن- هگزان و متیل *اِن*- بوتیل کتون، حلال‌های آلی صنعتی غیرقابل‌حل در آب هستند که در برخی چسب‌ها نیز یافت می‌شوند. تماس با این مواد از طریق استنشاق، خواه تصادفی و خواه عمدی (استنشاق چسب)، یا از طریق جذب پوستی می‌تواند سبب ایجاد نوعی پلی‌نوروپاتی حسی و حرکتی تحت‌حاد بسیار شدید شود. در NCS، کاهش دامنهٔ SNAPها و CMAPها به‌همراه CVهای کمی آهسته دیده می‌شود. در بیوپسی از عصب، ازبین‌رفتن رشته‌های میلین‌دار و آکسون‌های غول‌آسایی دیده می‌شود که مملو از نوروفیلامنت‌های ۱۰ نانومتری هستند. تماس با هگزاکربن سبب ایجاد اتصالات متقاطع میان نوروفیلامنت‌های آکسونی و در نتیجه تجمع آنها، اختلال در انتقال آکسونی، تورم آکسون‌ها، و سرانجام اضمحلال آکسونی می‌شود.

سرب

نوروپاتی ناشی از سرب ناشایع است، ولی ممکن است در کودکانی که به‌طور تصادفی رنگ‌های با پایهٔ سرب موجود در ساختمان‌های قدیمی را می‌خورند و نیز در کارگران صنایع که با فرآورده‌های حاوی سرب در تماس هستند، دیده شود. شایع‌ترین تظاهر مسمومیت با سرب، انسفالوپاتی است؛ مع‌هذا، علایم و نشانه‌های نوروپاتی عمدتاً حرکتی نیز ممکن است دیده شوند. وجه مشخصهٔ این نوروپاتی، عبارت است از آغاز تدریجی و پیشروندهٔ ضعف که معمولاً در اندام فوقانی آغاز می‌شود و بالاخص عضلات اکستانسور مچ دست و انگشتان را درگیر می‌سازد، و به نوروپاتی رادیال شبیه است. حس معمولاً حفظ می‌شود؛ مع‌هذا، دستگاه عصبی خودمختار ممکن است درگیر شود. در بررسی‌های آزمایشگاهی، کم‌خونی میکروسیتی هیپوکروم همراه با نقطه‌نقطه‌شدن بازوفیلی گلبول‌های قرمز، افزایش سطح سرب، و افزایش سطح کوپروپورفیرین سرم دیده می‌شود. در جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته، افزایش سطح دفع سرب مشاهده می‌گردد. در NCS، کاهش دامنهٔ CMAPها دیده می‌شود، درحالی‌که SNAPها معمولاً طبیعی هستند. مبنای آسیب‌شناختی این بیماری ممکن است با متابولیسم غیر طبیعی پورفیرین مرتبط باشد. مهم‌ترین اصل درمان، همانا از بین بردن منشأ تماس است. درمان شلاته‌کننده با کلسیم دی‌سدیم اتیلن-دی‌آمین‌تترااستیک اسید (EDTA)، بریتیش آنتی‌لویزیت (BAL)، و پنی‌سیلامین نیز با کارایی متغیری همراه بوده است.

جیوه

توکسیسیتهٔ جیوه می‌تواند در اثر تماس با مواد جیوه‌دار آلی یا غیر آلی ایجاد شود. مسمومیت با جیوه به‌صورت پارستزی در دست‌ها و پاها تظاهر می‌کند که در جهت پروگزیمال پیشرفت کرده و می‌تواند صورت و زبان را درگیر سازد. ضعف حرکتی نیز ممکن است ایجاد شود. نوروپاتی حاصله، اغلب در زیر سایهٔ علایم CNS پنهان می‌شوند. در EDx، ویژگی‌های پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی عمدتاً آکسونی مشاهده می‌گردد. به‌نظر می‌رسد محل اصلی پاتولوژی عصبی- عضلانی، گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی باشند. اساس درمان، همانا از بین بردن منشأ تماس است.

تالیم

تالیم می‌تواند به‌شکل تک‌ظرفیتی و سه‌ظرفیتی وجود داشته باشد و عمدتاً به‌عنوان مادهٔ کشندهٔ جوندگان مورد استفاده قرار می‌گیرد. نوروپاتی توکسیک حاصله، معمولاً به‌صورت پارستزی‌های سوزشی پاها، درد شکمی، و استفراغ تظاهر

1. Coasting effect

می‌کند. افزایش تشنگی، اختلالات خواب، و رفتار روان‌پریشانه نیز ممکن است دیده شود. در طول هفتهٔ نخست، بیماران دچار رنگی شدن موها، بثورات شبه آکنه در ناحیهٔ پروانه‌ای صورت، و هیپررفلکسی می‌شوند. در هفتهٔ دوم و سوم، ممکن است ناپایداری خودمختار به‌همراه متغیر بودن تعداد ضربان قلب و فشار خون ایجاد شود. هیپورفلکسی و طاسی نیز رخ می‌دهند، ولی ممکن است تا هفتهٔ سوم یا چهارم پس از تماس مشهود نباشد. در مسمومیت شدید، ضعف پروگزیمال و درگیری عصب‌های جمجمه‌ای می‌تواند ایجاد گردد. برخی بیماران به‌دلیل درگیری عضلات تنفسی، به تهویهٔ مکانیکی نیاز پیدا می‌کنند. دوز کشندهٔ تالیم متغیر بوده، و بین ۸ تا ۱۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن است. مرگ می‌تواند ظرف مدت کمتر از ۴۸ ساعت پس از مصرف دوز بسیار بالا ایجاد شود. در NCS، ویژگی‌های پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی عمدتاً آکسونی دیده می‌شود. در مسمومیت شدید، پتاسیم فریک فروسیانید II می‌تواند در پیشگیری از جذب تالیم از روده مؤثر واقع شود؛ مع‌هذا، هنگامی که تالیم جذب شده باشد، دیگر هیچ تأثیر مفیدی نخواهد داشت. متأسفانه، ترکیبات شلاته‌کننده چندان اثربخش نیستند. برای کمک به دفع تالیم از بدن بدون افزایش قابلیت دسترسی بافت‌ها به تالیم موجود در سرم، دیورز کافی ضروری است.

آرسنیک

آرسنیک فلز سنگین دیگری است که می‌تواند سبب ایجاد پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی توکسیک شود. این نوروپاتی ۱۰-۵ روز پس از بلع آرسنیک رخ داده و تا چندین هفته پیشرفت می‌کند و گاهی علایم و نشانه‌های GBS را تقلید می‌نماید. علایم ابتدایی معمولاً آغاز ناگهانی ناراحتی شکمی، تهوع، استفراغ، درد، و اسهال و پس از چند روز، درد سوزشی در پاها و دست‌ها هستند. معاینهٔ پوست می‌تواند به تشخیص کمک کند، زیرا چندین هفته پس از تماس حاد یا متعاقب بلع سطوح پایینی از این ماده به‌صورت مزمن، از بین رفتن لایهٔ اپیدرمی سطحی سبب ایجاد نواحی لکه‌ای از افزایش یا کاهش رنگدانه‌ها بر روی پوست می‌شود. خطوط می[1]، یا همان خطوط عرضی واقع در قاعدهٔ ناخن‌های انگشتان دست و پا، تا ۱ یا ۲ ماه پس از تماس ظاهر نمی‌شوند. در بیماران دارای ناخن‌های بلندی که تماس مزمن با آرسنیک داشته‌اند، خطوط متعددی ممکن است دیده شود. خطوط می، مختص توکسیسیتهٔ آرسنیک نیستند، زیرا پس از مسمومیت با تالیم نیز ممکن است مشاهده شوند. از آنجایی‌که آرسنیک به‌سرعت از خون پاکسازی می‌شود، غلظت سرمی آرسنیک نمی‌تواند به تشخیص کمک کند. مع‌هذا، سطوح آرسنیک در ادرار، موها، و ناخن‌های بیمارانی که با آرسنیک تماس داشته‌اند، افزایش می‌یابد. کم‌خونی همراه با نقطه‌نقطه شدن گلبول‌های قرمز، شایع بوده، و گاهی پان‌سیتوپنی و کم‌خونی آپلاستیک ممکن است ایجاد شود. افزایش سطوح پروتئین در CSF و بدون پلئوسیتوز ممکن است مشاهده گردد؛ این امر می‌تواند سبب مطرح شدن تشخیص اشتباه GBS شود. در NCS، معمولاً شواهدی از پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی آکسونی دیده می‌شود؛ مع‌هذا، ویژگی‌های میلین‌زدایی نیز ممکن است وجود داشته باشند. درمان شلاته‌کننده با BAL، با نتایج متناقضی همراه بوده است و لذا معمولاً توصیه نمی‌شود.

نوروپاتی‌های تغذیه‌ای

کوبالامین (ویتامین B_{12})

کم‌خونی وخیم، شایع‌ترین علت کمبود کوبالامین است؛ از سایر علل آن می‌توان به رژیم‌های غذایی (در گیاه‌خواران)، گاسترکتومی، عمل جراحی کنارگذر [بای‌پس] معده، بیماری التهابی روده، نارسایی لوزالمعده، رشد بیش از حد باکتری‌ها، و احتمالاً مسدودکننده‌های گیرندهٔ H-2 و مهارکننده‌های پمپ پروتون اشاره کرد. یکی از علل کمبود کوبالامین که کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد، سوء جذب کوبالامین مواد غذایی است. این حالت معمولاً در سالمندان رخ داده و در اثر عدم توانایی جذب کافی کوبالامین موجود در پروتئین‌های غذایی ایجاد می‌شود. در تعداد قابل‌ملاحظه‌ای از بیماران مبتلا به کمبود کوبالامین، هیچ‌گونه علت روشنی برای این کمبود یافت نمی‌شود. استفاده از اکسید نیترو به‌عنوان مادهٔ بیهوشی یا به‌عنوان مادهٔ نشاط‌بخش، می‌تواند سبب ایجاد اضمحلال مرکب تحت‌حاد و نوروپاتی حاد ناشی از کمبود کوبالامین شود.

شکایت از دستان کرخ، معمولاً قبل از بروز پارستزی‌های اندام تحتانی مطرح می‌شود. اختلال حسی با ارجحیت رشته‌های ضخیم که حس ارتعاش و حس عمقی را درگیر می‌سازد و با

1. Mee's lines

سالم ماندن رشته‌های نازک همراه است، وجود دارد؛ ناپایدار بودن راه‌رفتن، بیانگر آتاکسی حسی است. این ویژگی‌ها، به‌همراه هیپررفلکسی منتشر و فقدان رفلکس‌های آشیل، باید همواره توجه پزشک را به احتمال کمبود کوبالامین جلب کنند. ممکن است آتروفی عصب بینایی و در موارد شدید، تغییرات رفتاری (از تحریک‌پذیری خفیف و فراموشی گرفته تا دمانس شدید و روان‌پریشی آشکار) ایجاد شود. تابلوی بالینی تمام عیار اضمحلال مرکب تحت‌حاد، ناشایع است. تظاهرات CNS، به‌ویژه نشانه‌های مسیر هرمی، ممکن است وجود نداشته باشند، و در حقیقت برخی بیماران ممکن است تنها علایم نوروپاتی محیطی را بروز دهند.

در EDX، نوروپاتی حسی- حرکتی آکسونی دیده می‌شود. درگیری CNS سبب ایجاد تأخیرهای غیرطبیعی در تست‌های حسی- پیکری و پتانسیل‌های برانگیختهٔ بینایی می‌شود. سطوح سرمی کاهش‌یافتهٔ کوبالامین، تشخیص را تأیید می‌کند. در حداکثر ۴۰ درصد از بیماران، کم‌خونی و ماکروسیتوز مشاهده نمی‌شود. سطوح سرمی متیل‌مالونیک اسید و هوموسیستئین، یعنی همان متابولیت‌هایی که در هنگام مهار واکنش‌های وابسته به کوبالامین تجمع می‌یابند، افزایش می‌یابد. آنتی‌بادی‌های ضد عامل داخلی در قریب به ۶۰ درصد، و آنتی‌بادی‌های ضد سلول کناری در قریب به ۹۰ درصد از افراد مبتلا به کم‌خونی وخیم وجود دارند.

کمبود کوبالامین را می‌توان با رژیم‌های گوناگونی از کوبالامین درمان کرد. یک رژیم درمانی نمونه، شامل ۱۰۰۰ میکروگرم سیانوکوبالامین عضلانی، هفته‌ای یک‌بار به‌مدت ۱ ماه و سپس ماهی یک بار است. بیماران دچار سوء جذب کوبالامین مواد غذایی، می‌توانند کوبالامین آزاد را جذب کرده و در نتیجه می‌توان آنها را با مکمل کوبالامین خوراکی درمان کرد. دوز کوبالامین خوراکی ۱۰۰۰ میکروگرم در روز باید کافی باشد. درمان کمبود کوبالامین معمولاً سبب از بین رفتن کامل تظاهرات بالینی نشده، و حداقل ۵۰ درصد بیماران، نوعی اختلال نورولوژیک پایدار را نشان می‌دهند.

کمبود تیامین

کمبود تیامین (ویتامین B_1) از علل ناشایع نوروپاتی محیطی در کشورهای توسعه‌یافته است، و امروزه اغلب به‌عنوان یکی از عواقب سوء مصرف مزمن الکل، استفراغ مکرر، تغذیهٔ تزریقی کامل، و عمل جراحی باریاتریک دیده می‌شود. پلی‌نوروپاتی ناشی از کمبود تیامین می‌تواند در بزرگسالان جوان سالم و طبیعی که سوء مصرف الکل ندارند ولی رژیم‌های غذایی توأم با محدودیت‌های نامناسب می‌گیرند، رخ دهد. تیامین در آب محلول است، و در اکثر بافت‌های گیاهی و حیوانی وجود دارد، ولی غنی‌ترین منابع آن عبارت‌اند از غلات پاک‌نشده، جوانهٔ گندم، مخمر، آرد سویا، و گوشت خوک. بری‌بری در زبان سینگالی (زبان بومیان منطقه‌ای که زمانی بخشی از داچ ایست ایندیز [سری‌لانکای امروزی] به‌شمار می‌رفت)، به‌معنی «نمی‌توانم، نمی‌توانم» است. *بری‌بری خشک* به علایم نوروپاتیک اشاره دارد. عبارت *بری‌بری مرطوب* هنگامی به‌کار می‌رود که تظاهرات قلبی (از نظر ادم) غالب هستند. بری‌بری تا اواخر سدهٔ ۱۸۰۰ میلادی ناشایع بود، ولی در این زمان، در بین افرادی که غذای اصلی‌شان برنج بود، گسترش یافت. این اپیدمی در اثر نوعی شیوهٔ جدید فرآوری برنج ایجاد شد که جوانه را از ساقهٔ برنج جدا می‌کرد، و سبب می‌شد که میزان تیامین و سایر مواد مغذی ضروری، در برنج به‌اصطلاح تصفیه‌شده، پایین باشد.

علایم نوروپاتی، پس از کمبود طولانی‌مدت تظاهر می‌کنند، و با اختلال حسی خفیف و/ یا دیس‌استزی‌های سوزشی در انگشتان پا و پاها و دردهای مبهم و گرفتگی ساق پا آغاز می‌شوند. درد ممکن است علامت غالب باشد. با پیشرفت بیماری، بیماران دچار علایم و نشانه‌های نوعی پلی‌نوروپاتی منتشر غیر اختصاصی شده، و اختلال حسی دیستال را در دست‌ها و پاها تجربه می‌کنند.

بررسی خون و ادرار برای تشخیص این کمبود، قابل اعتماد نیست. فعالیت ترانس‌لوکاز گلبول قرمز و درصد افزایش فعالیت آن (در محیط آزمایشگاه) پس از افزودن تیامین پیروفسفات (TPP) می‌تواند دقیق‌تر و قابل‌اعتمادتر باشد. در EDX، یافته‌های غیر اختصاصی نوعی پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی آکسونی دیده می‌شوند. هنگامی که پزشک تشخیص کمبود تیامین را مطرح کرده یا به وجود آن شک می‌کند، باید جایگزینی تیامین تا هنگام برقراری مجدد تغذیهٔ مناسب، انجام شود. تیامین معمولاً به‌صورت وریدی یا عضلانی با دوز ۱۰۰mg در روز تجویز می‌شود. اگرچه تظاهرات قلبی، پاسخی خیره‌کننده را به جایگزینی تیامین نشان می‌دهند، ولی بهبود نورولوژیک معمولاً با تغییرات بیشتری همراه بوده و کمتر چشمگیر است.

کمبود ویتامین E

عبارت *ویتامین E* معمولاً برای a- توکوفرول به‌کار می‌رود که فعال‌ترین نوع از چهار نوع اصلی ویتامین E است. از آنجایی‌که ویتامین E در چربی حیوانی، روغن‌های نباتی، و انواع گوناگونی از غلات وجود دارد، کمبود آن معمولاً ناشی از عواملی غیر از مصرف ناکافی رخ می‌هد. کمبود ویتامین E معمولاً ثانویه به سوء جذب چربی یا در اختلالات ناشایع انتقال ویتامین E ایجاد می‌شود. یک اختلال ارثی، آبتالیپوپروتئینمی است که نوعی اختلال اتوزومی غالب نادر به‌شمار می‌رود که وجوه مشخصهٔ آن عبارت‌اند از استئاتوره، رتینوپاتی رنگدانه‌ای، آکانتوسیتوز، و آتاکسی پیشرونده. بیماران دچار فیبروز کیستیک نیز ممکن است دچار کمبود ویتامین E ثانویه به استئاتوره شوند. البته شکل‌های ژنتیکی از کمبود منفرد ویتامین E وجود دارند که ارتباطی با سوء جذب چربی ندارند. کمبود ویتامین E ممکن است به‌عنوان یکی از عواقب اختلالات کبدی- صفراوی و کلستاتیک گوناگون و نیز سندرم‌های رودهٔ کوتاه ناشی از درمان جراحی اختلالات روده‌ای نیز ایجاد شود.

علایم و نشانه‌های بالینی ممکن است تا چندین سال پس از آغاز کمبود، ظاهر نشوند. آغاز علایم معمولاً تدریجی بوده و پیشرفت آنها نیز آهسته است. علایم بالینی اصلی عبارت‌اند از آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای و پلی‌نوروپاتی، که از این جهت شبیه به آتاکسی فردریش یا سایر آتاکسی‌های نخاعی- مخچه‌ای است. بیماران با آتاکسی پیشرونده و نشانه‌های اختلال عملکرد ستون خلفی مانند اختلال در تشخیص موقعیت مفصل و حس ارتعاش تظاهر می‌کنند. به‌دلیل پلی‌نوروپاتی حاصله، هیپورفلکسی وجود دارد، ولی پاسخ‌های کف‌پایی ممکن است در اثر درگیر نخاع، ماهیت اکستانسور داشته باشند. از سایر تظاهرات نورولوژیک می‌توان به اُفتالموپلژی، رتینوپاتی رنگدانه‌ای، شب‌کوری، دیس‌آرتری، آتتوز کاذب، دیستونی، و لرزش اشاره کرد. کمبود ویتامین E می‌تواند به‌صورت نوعی پلی‌نوروپاتی منفرد نیز تظاهر کند، هرچند که این حالت بسیار نادر است. فایدهٔ بررسی سطوح سرمی ویتامین E در بیماران دچار پلی‌نوروپاتی منفرد، بسیار اندک بوده، و این تست نباید به‌عنوان بخشی از بررسی‌های متداول انجام شود.

تشخیص، با اندازه‌گیری سطوح a- توکوفرول در سرم انجام می‌شود. در EDX، ویژگی‌های نوروپاتی آکسونی دیده می‌شود. درمان، عبارت است از جایگزینی با ویتامین E خوراکی، ولی نیازی به تجویز دوزهای بالا وجود ندارد. برای بیماران دچار کمبود منفرد ویتامین E، درمان شامل ۶۰۰۰-۱۵۰۰ واحد بین‌المللی در روز در دوزهای منقسم است.

کمبود ویتامین B_6

ویتامین B_6 یا همان پیریدوکسین، می‌تواند هم به‌دلیل کمبود و هم به‌دلیل توکسیسیته، سبب ایجاد تظاهرات نوروپاتیک شود. توکسیسیتهٔ ویتامین B_6 پیش از این شرح داده شده است. کمبود ویتامین B_6 اغلب در بیماران تحت درمان با ایزونیازید یا هیدرالازین دیده می‌شود. پلی‌نوروپاتی ناشی از کمبود ویتامین B_6، غیر اختصاصی بوده، و به‌صورت نوعی پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی آکسونی منتشر تظاهر می‌کند. کمبود ویتامین B_6 را می‌توان با عیارسنجی مستقیم شناسایی کرد. برای بیماران تحت درمان با ایزونیازید یا هیدرالازین، تجویز مکمل ویتامین B_6 با دوز ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز توصیه می‌شود. در موارد کمبود تغذیه‌ای نیز همین دوز مناسب برای درمان جایگزینی مناسب خواهد بود.

پلاگرا (کمبود نیاسین)

پلاگرا در اثر کمبود نیاسین ایجاد می‌شود. اگرچه پلاگرا ممکن است در بیماران الکلی دیده شود، ولی این اختلال به‌دلیل غنی‌سازی نان با نیاسین، اساساً در اکثر کشورهای غربی ریشه‌کن شده است. با این حال، پلاگرا هنوز هم در تعدادی از کشورهای توسعه‌نیافته و به‌ویژه در آسیا و آفریقا (که منبع اصلی کربوهیدرات در آنها ذرت است)، مشکل‌ساز می‌باشد. تظاهرات نورولوژیک، متغیر بوده، و اختلالاتی ممکن است در مغز و نخاع و نیز عصب‌های محیطی ایجاد گردند. در صورت درگیری عصب‌های محیطی، این نوروپاتی معمولاً خفیف بوده و شبیه به بری‌بری است. درمان، با تجویز نیاسین با دوز ۲۵۰-۴۰ میلی‌گرم در روز انجام می‌شود.

کمبود مس

سندرمی که فقط اخیراً شرح داده شده، میلونوروپاتی ثانویه به کمبود مس است. اکثر بیماران با پارستزی‌های اندام تحتانی، ضعف، اسپاستیسیته، و مشکلاتی در راه‌رفتن مراجعه می‌کنند. عملکرد حسی رشته‌های ضخیم مختل می‌شود، رفلکس‌ها تند شده، و پاسخ‌های کف‌پایی نیز به‌حالت اکستانسور هستند. در

برخی موارد، حس لمس سطحی و حس نوک سوزن درگیر می‌شوند، و در NCS، پلی‌نوروپاتی آکسونی حسی- حرکتی علاوه بر میلوپاتی دیده می‌شوند.

اختلالات خونی از عوارض شناخته‌شدهٔ کمبود مس به‌شمار می‌روند؛ و می‌توانند شامل کم‌خونی میکروسیتی، نوتروپنی، و گاهی پان‌سیتوپنی باشند. از آنجایی‌که مس در معده و بخش پروگزیمال ژژونوم جذب می‌شود، بسیاری از موارد کمبود مس در اثر عمل جراحی قبلی بر روی معده ایجاد می‌گردند. فزونی روی، از علل ثابت‌شدهٔ کمبود مس است. روی سبب تنظیم افزایشی تولید متالوتیونین در انتروسیت‌ها شده، که به‌نوبهٔ خود موجب کاهش جذب مس می‌گردد. مکمل‌های غذایی بیش از حد روی یا کرم‌های دندان مصنوعی حاوی روی می‌توانند این تابلوی بالینی را ایجاد کنند. از سایر علل بالقوهٔ کمبود مس می‌توان به سوء تغذیه، نارس بودن، تغذیهٔ تزریقی کامل، و مصرف ترکیبات شلاته‌کنندهٔ مس اشاره کرد.

برخی بیماران به‌دنبال جایگزینی مس خوراکی یا وریدی، بهبود نورولوژیک را نشان می‌دهند، ولی این امر ممکن است به چندین ماه زمان نیاز داشته باشد یا آنکه اصلاً رخ ندهد. جایگزینی شامل تجویز گلوکونات یا سولفات مس خوراکی با دوز ۲ میلی‌گرم، یک تا ۳ بار در روز است. اگر جایگزینی مس خوراکی کافی نباشد، مس عنصری به‌شکل سولفات مس یا کلرید مس را می‌توان با دوز روزانهٔ ۲ میلی‌گرم وریدی به‌مدت ۵-۳ روز، و سپس به‌صورت هفتگی به‌مدت ۲-۱ ماه و تا هنگام طبیعی شدن سطوح مس تجویز کرد. از آن پس، می‌توان درمان با مس خوراکی روزانه را از سر گرفت. برخلاف تظاهرات نورولوژیک، اکثر شاخص‌های خونی در پاسخ به درمان جایگزینی با مس، به‌طور کامل به میزان‌های طبیعی بازمی‌گردند.

نوروپاتی ناشی از عمل جراحی معده

پلی‌نوروپاتی ممکن است به‌دنبال عمل جراحی معده به‌دلیل زخم، سرطان، یا کاهش وزن رخ دهد؛ که در این صورت معمولاً در قالب کاهش وزن سریع و چشمگیر و استفراغ مکرر مقاوم به درمان دیده می‌شود. تابلوی بالینی، به‌صورت ضعف و اختلال حسی حاد یا تحت‌حاد است. نوروپاتی متعاقب عمل جراحی کاهش وزن، معمولاً در چند ماه نخست پس از جراحی رخ می‌دهد. اعمال جراحی کاهش وزن عبارت‌اند از گاستروژژونوستومی، منگنه کردن معده، گاستروپلاستی با نوار عمودی، و گاسترکتومی با آناستوموز رو- اِن- Y. تظاهرات اولیه، معمولاً کرخی و پارستزی در پاها هستند. در بسیاری از موارد، هیچ‌گونه عامل کمبود تغذیه‌ای خاصی شناسایی نمی‌شود. درمان عبارت است از تجویز مکمل‌های ویتامینی تزریقی، به‌ویژه مکمل‌های حاوی تیامین. پس از تجویز درمان مکمل، حمایت تغذیه‌ای تزریقی، و بازگرداندن کنارگذر (بای‌پس) جراحی، بهبود مشاهده شده است. طول مدت و شدت کمبودها قبل از شناسایی و درمان نوروپاتی، شاخص‌های پیش‌بینی‌کنندهٔ مهم فرجام نهایی هستند.

پلی‌نوروپاتی حسی و حسی- حرکتی کریپتوژنیک (نهان‌زاد)

CSPN، تشخیصی است که پس از رد تشخیص‌های دیگر مطرح می‌گردد، و تنها پس از گرفتن شرح حال دقیق طبی، خانوادگی، و اجتماعی؛ معاینهٔ نورولوژیک؛ و انجام تست‌های هدفمند آزمایشگاهی قطعی می‌شود. علی‌رغم ارزیابی‌های گسترده، علت پلی‌نوروپاتی حتی در ۵۰ درصد کل بیماران، نهان‌زاد است. CSPN را باید به‌عنوان یک زیرمجموعهٔ تشخیصی متمایز از نوروپاتی محیطی درنظر گرفت. آغاز CSPN عمدتاً در دهه‌های ششم و هفتم زندگی است. بیماران مبتلا، از کرخی، گزگز، و اغلب درد سوزشی در بخش‌های دیستال شکایت می‌کنند که همواره از پاها آغاز شده و سرانجام ممکن است انگشتان دست و دست‌ها را نیز درگیر سازد. بیماران، اختلال حس نوک سوزن را در بخش دیستال، اختلال حس لمس، و اختلال حس ارتعاش را در انگشتان پا و پاها و گاهی در انگشتان دست بروز می‌دهند. مشاهدهٔ اختلالاتی قابل‌ملاحظه در حس عمقی، ناشایع است، هرچند بیماران ممکن است از ناپایداری راه‌رفتن شکایت کنند. معهذا، راه‌رفتن در حالتی که پاشنهٔ یک پا در جلوی نوک انگشت پای دیگر قرار می‌گیرد، ممکن است در اقلیتی از موارد غیر طبیعی باشد. نه شواهد ذهنی و نه شواهد عینی از ضعف، هیچ‌یک از ویژگی‌های بارز قلمداد نمی‌شوند. در اکثر بیماران، شواهد از بین رفتن رشته‌های ضخیم و نازک، هر دو، در معاینهٔ نورولوژیک و تست‌های EDX دیده می‌شوند. حدود ۱۰ درصد بیماران، فقط شواهدی از درگیری رشته‌های نازک را بروز می‌دهند. رفلکس کشش عضلهٔ مچ پا اغلب وجود نداشته، ولی در مواردی که

عمدتاً رشته‌های نازک از بین می‌روند، این رفلکس ممکن است حفظ شود. یافته‌های EDX، از اختلالاتی منفرد در پتانسیل عمل عصب حسی (معمولاً همراه با از بین رفتن دامنه) تا شواهدی از نوعی نوروپاتی حسی- حرکتی آکسونی، تا بررسی کاملاً طبیعی (چنانچه عمدتاً رشته‌های نازک درگیر باشند) متغیر هستند. درمان، عمدتاً شامل کنترل درد نوروپاتیک (در صورت وجود) است (جدول ٦-٤٥٩). اگر بیمار فقط دچار کرخی و گزگز بوده، ولی درد نداشته باشد، از این داروها نباید استفاده شود.

اگرچه هیچ‌گونه درمانی وجود ندارد که بتواند نوروپاتی محیطی دیستال نهان‌زاد را برطرف کند، ولی پیش‌آگهی آن مطلوب است. پیشرفت اغلب رخ نداده یا در حداقل ممکن است، و علایم و نشانه‌های حسی در جهت پروگزیمال و تا زانو و آرنج پیشرفت می‌کنند. این اختلال با گذشت زمان سبب ایجاد کم‌توانی حرکتی چشمگیری نمی‌شود. پزشک باید سیر نسبتاً خوش‌خیم این اختلال را برای بیماران مبتلا شرح دهد.

منونوروپاتی‌ها/ پلکسوپاتی‌ها/ رادیکولوپاتی‌ها

نوروپاتی [عصب] مدیان

CTS، عبارت است از فشرده شدن عصب مدیان در تونل کارپال در مچ دست. عصب مدیان از طریق تونل کارپال و با گذر از زیر لیگامان مچ‌دستی عرضی وارد دست می‌شود. علایم CTS عبارت‌اند از کرخی و پارستزی‌های متغیر در انگشتان شست، سبابه، میانی، و نیمی از انگشت انگشتری. گاهی نیز پارستزی‌ها می‌توانند کل دست را فراگرفته و به ساعد یا بخش فوقانی بازو گسترش یابند، یا آنکه فقط در یک یا دو انگشت باقی بمانند. درد، یک علامت شایع دیگر بوده و می‌تواند در دست و ساعد و گاهی نیز در بخش پروگزیمال بازو حس شود. CTS شایع بوده و اغلب به‌اشتباه، سندرم خروجی قفسهٔ سینه تشخیص داده می‌شود. نشانه‌های CTS عبارت‌اند از: کاهش حس در حوزهٔ توزیع عصب مدیان؛ ایجاد مجدد حس گزگز در هنگام ضربه‌زدن با چکش دق بر روی مچ دست (نشانهٔ تینل) یا در هنگام خم کردن مچ دست به‌مدت ٦٠-٣٠ ثانیه (نشانهٔ فالن)؛ و ضعف در دور کردن و مقابلهٔ انگشت شست. EDX بسیار حساس بوده و آهسته‌شدن پتانسیل‌های حسی و به‌میزان کمتر، پتانسیل‌های حرکتی عصب مدیان را در محل مچ دست نشان می‌دهد. گزینه‌های درمانی عبارت‌اند از: پرهیز از فعالیت‌های برانگیزاننده؛ کنترل بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ای در صورت وجود؛ داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی؛ استفاده از آتل‌های مچ دست در وضعیت خنثی (وُلار) به‌ویژه برای شب‌هنگام؛ تزریق گلوکوکورتیکوئید/ بی‌حس‌کننده به‌داخل تونل کارپال؛ و برداشتن فشار به‌روش جراحی و با بُریدن لیگامان مچ‌دستی عرضی. گزینهٔ جراحی باید در موارد زیر مد نظر قرار گیرد: پاسخ ضعیفی به درمان‌های غیر جراحی مشاهده شده باشد؛ آتروفی و/ یا ضعف عضلهٔ تنار وجود داشته باشد؛ و پتانسیل‌های عصب‌زدایی قابل‌ملاحظه‌ای در EMG وجود داشته باشند.

سایر نوروپاتی‌های مدیان پروگزیمال، بسیار ناشایع بوده و شامل سندرم پروناتور ترس و نوروپاتی بین‌استخوانی قدامی هستند. این نوروپاتی‌ها اغلب به‌صورت حالتی نسبی از التهاب شبکهٔ بازویی ایجاد می‌گردند.

نوروپاتی [عصب] اولنار در آرنج- «سندرم تونل کوبیتال»

عصب اولنار از میان شیار کوندیلار واقع در بین اپی‌کوندیل میانی و اولکرانئون عبور می‌کند. علایم این نوروپاتی عبارت‌اند از پارستزی، گزگز، و کرخی بخش میانی دست و نیمی از انگشت چهارم و کل انگشت پنجم، درد در آرنج یا ساعد، و ضعف. نشانه‌های آن نیز عبارت‌اند از کاهش حس در حوزهٔ توزیع اولنار، نشانهٔ تینل در آرنج، و ضعف و آتروفی آن دسته از عضلات دست که از توسط عصب اولنار عصب‌دهی می‌شوند. نشانهٔ فرومِنت بیانگر ضعف عضلهٔ نزدیک‌کنندهٔ شست بوده و شامل خم کردن شست از مفصل بین بند انگشتی در هنگام تلاش برای مقابلهٔ شست در برابر حاشیهٔ جانبی انگشت دوم است. در EDX ممکن است آهسته شدن NCV حرکتی اولنار در هنگام عبور از آرنج و طولانی‌شدن زمان‌های تأخیر حسی اولنار دیده شوند. درمان، شامل پرهیز از عوامل برانگیزاننده، استفاده از بالشتک‌های آرنج، و عمل جراحی جهت برداشتن فشار از روی عصب در تونل کوبیتال است. نوروپاتی‌های اولنار ممکن است به‌ندرت در محل مچ دست در کانال اولنار (گویون) و یا در دست نیز ایجاد شوند که معمولاً متعاقب تروما هستند.

نوروپاتی [عصب] رادیال

عصب رادیال در شیار مارپیچی، دور بخش پروگزیمال استخوان

بازو می‌چرخد و از بخش جانبی بازو به‌طرف پایین رفته و وارد ساعد می‌شود و به دو عصب بین‌استخوانی خلفی و عصب سطحی تقسیم می‌گردد. علایم و نشانه‌های این نوروپاتی عبارت‌اند از: افتادگی مچ دست؛ ضعف در اکستانسیون انگشت؛ ضعف در دور کردن شست؛ و اختلال حسی در پرهٔ پشتی بین شست و انگشت سبابه. قدرت عضلات سه‌سر و براکیورادیالیس اغلب طبیعی است، و رفلکس عضلهٔ سه‌سر نیز اغلب سالم باقی می‌ماند. اکثر موارد نوروپاتی رادیال، آسیب‌های فشاری گذرا (نوروپراکسیک) هستند که خودبخود و ظرف مدت ۸-۶ هفته بهبود می‌یابند. اگر فشردگی، طولانی بوده و آسیب آکسونی نیز شدید باشد، بهبود ممکن است چندین ماه به‌طول انجامد. درمان شامل استفاده از آتل‌های مچ‌دستی و انگشتی رو به بالا، پرهیز از فشرده شدن بیشتر، و فیزیوتراپی جهت پیشگیری از انقباض فلکسیون است. اگر ظرف مدت ۳-۲ هفته هیچ‌گونه بهبودی حاصل نشود، انجام بررسی EDX توصیه می‌گردد تا تشخیص بالینی مطرح شده، تأیید شده و شدت آن نیز تعیین گردد.

نوروپاتی [عصب] جلدی رانی جانبی (مرالژیا پارستتیکا)

عصب جلدی رانی جانبی از بخش فوقانی شبکهٔ کمری (ترازهای نخاعی L2/3) نشأت گرفته، از میان لیگامان مغبنی در نزدیکی محل اتصال آن به استخوان خاصره عبور کرده، و حس بخش قدامی و جانبی ران را تأمین می‌کند. نوروپاتی درگیر کنندهٔ این عصب، مرالژیا پارستتیکا نیز نامیده می‌شود. علایم و نشانه‌های آن عبارت‌اند از پارستزی، کرخی، و گاهی درد در بخش جانبی ران. علایم، با ایستادن یا راه‌رفتن تشدید شده و با نشستن بهتر می‌شوند. قدرت عضلات، طبیعی بوده و رفلکس‌های زانو نیز سالم هستند. تشخیص، بالینی بوده و تست‌های بیشتر نیز معمولاً انجام نمی‌شوند. EDX تنها برای رد پلکسوپاتی کمری، رادیکولوپاتی، یا نوروپاتی رانی ضروری است. اگر علایم و نشانه‌ها، کلاسیک باشند، نیازی به انجام EMG وجود ندارد. علایم اغلب به‌طور خودبخود و ظرف مدت چند هفته یا چند ماه برطرف می‌شوند، ولی کرخی دایمی ممکن است برای بیمار پابرجا باقی بماند. درمان شامل کاهش وزن و پرهیز از بستن کمربندهای سفت است. داروهای ضد درد به‌صورت برچسب لیدوکائین، ترکیبات غیر استروئیدی، و گاهی داروهایی برای درد نوروپاتیک را می‌توان تجویز کرد (جدول ۶-۴۵۹). به‌ندرت، تزریق مادهٔ بی‌حسی به صورت موضعی و به داخل عصب را می‌توان امتحان کرد. جراحی هیچ نقشی در درمان ندارد.

نوروپاتی [عصب] رانی

نوروپاتی‌های [عصب] رانی به‌عنوان عوارضی از هماتوم خلف‌صفاقی، قرار گرفتن در وضعیت لیتوتومی، دررفتگی یا آرتروپلاستی مفصل هیپ، انسداد شریان خاصره‌ای، اعمال جراحی بر روی شریان رانی، ارتشاح بدخیمی خونی، تروما‌ی نافذ به کشالهٔ ران، جراحی لگنی و از جمله هیسترکتومی و پیوند کلیه، و دیابت (شکل ناقصی از پلکسوپاتی دیابتی کمری-خاجی) ایجاد می‌شوند؛ برخی موارد نیز نهان‌زاد هستند. بیماران دچار نوروپاتی عصب فمورال، با مشکلاتی در باز کردن زانو و خم کردن مفصل ران مواجه هستند. علایم حسی که خواه در بخش قدامی ران و/ یا بخش میانی ساق پا ایجاد می‌شوند، فقط در نیمی از موارد گزارش شده رخ می‌دهند. وجود یک بخش دردناک بارز، استثنا بوده (و نه قانون)، ممکن است به‌صورت تأخیری رخ دهد، و اغلب ماهیتی خود- محدود شونده دارد. رفلکس چهارسر (کشککی) کاهش می‌یابد.

نوروپاتی [عصب] سیاتیک

نوروپاتی‌های [عصب] سیاتیک از عوارض شایع آرتروپلاستی مفصل هیپ، اعمال جراحی لگن که در آنها بیماران در وضعیت لیتوتومی طولانی قرار داده می‌شوند، تروما، هماتوم، ارتشاح تومور، و واسکولیت به‌شمار می‌روند. به‌علاوه، بسیاری از نوروپاتی‌های سیاتیک، نهان‌زاد هستند. ضعف ممکن است تمامی حرکات مچ پا و انگشتان پا و نیز خم شدن ساق پا از مفصل زانو را مبتلا سازد؛ دور کردن و باز کردن ران از مفصل هیپ، سالم باقی می‌مانند. اختلال حسی، در کل پا و بخش دیستال جانبی ساق پا ایجاد می‌گردد. رفلکس مچ پا و گاهی رفلکس هامسترینگ داخلی کاهش یافته یا آنکه معمولاً در سمت مبتلا از بین می‌روند. شاخهٔ پرونئال (نازک‌نئی) عصب سیاتیک معمولاً به‌صورت نامتناسب با شاخهٔ تی‌بیال (درشت‌نئی) درگیر می‌شود. بنابراین، بیماران ممکن است تنها دچار ضعف در خم‌کردن کف پا از مفصل مچ به‌سمت پشت پا[1] و ضعف در

1. Dorsiflexion

چرخاندن کف پا به سمت خارج[1] بوده، ولی خم‌کردن زانو، چرخاندن کف پا به سمت داخل[2]، و خم‌کردن پا از مفصل مچ به سمت کف پا[3] سالم باقی بمانند؛ این علایم، ممکن است سبب مطرح شدن تشخیص اشتباه نوروپاتی [عصب] پرونئال مشترک شوند.

نوروپاتی [عصب] پرونئال (نازک‌نئی)

عصب سیاتیک در بخش دیستال استخوان ران، به دو عصب تی‌بیال (درشت‌نئی) و پرونئال (نازک‌نئی) تقسیم می‌شود. عصب پرونئال مشترک مسیری به‌سمت خلفی و جانبی و دور سر استخوان نازک‌نی (فیبولا) را طی کرده و از زیر تونل نازک‌نئی (فیبولار) عبور می‌کند؛ سپس به دو شاخه تقسیم می‌گردد: عصب پرونئال سطحی (که عصب عضلهٔ چرخانندهٔ کف پا به خارج از مفصل مچ) و حس بخش قدامی- جانبی دیستال ساق پا و پشت پا را تأمین می‌کند؛ و عصب پرونئال عمقی (که عصب عضلات خم‌کنندهٔ کف پا از مفصل مچ به‌سمت پشت پا و عضلات اکستانسور انگشتان پا و منطقهٔ کوچکی از حس پشت پا در ناحیهٔ انگشتان اول و دوم پا را تأمین می‌کند).

علایم و نشانه‌های این نوروپاتی عبارت‌اند از افتادگی کف پا (ضعف در خم کردن کف پا از مفصل مچ به سمت پشت پا و ضعف در باز کردن انگشتان پا و ضعف در چرخاندن کف پا به سمت خارج) و اختلال حسی متغیر، که می‌تواند الگوی پرونئال سطحی و عمقی را دربرگیرد. معمولاً هیچ دردی وجود ندارد. آغاز آن می‌تواند در هنگام صبح و برخاستن از خواب باشد. نوروپاتی پرونئال را باید از رادیکولوپاتی L5 افتراق داد. در رادیکولوپاتی L5، عضلات چرخانندهٔ کف پا به‌سمت خارج و داخل، ضعیف بوده و در EMG با سوزن، عصب‌زدایی دیده می‌شود. EDX می‌تواند به تعیین محل ضایعه کمک کند. سرعت هدایت حرکتی پرونئال کاهش یافته و دامنهٔ آن نیز پس از عبور از سر استخوان نازک‌نی کاهش می‌یابد. درمان شامل کاهش وزن سریع و پرهیز از انداختن پاها برروی یکدیگر است. افتادگی پا با مچ‌بند درمان می‌شود. می‌توان از بالشتک زانو بر روی بخش جانبی زانو استفاده کرد تا از فشرده‌شدن بیشتر آن پیشگیری شود. اکثر موارد، ظرف مدت چندهفته یا چندماه، به‌طور خودبه‌خود بهبود می‌یابند.

1. Eversion
2. Inversion
3. Plantar flexion

رادیکولوپاتی‌ها

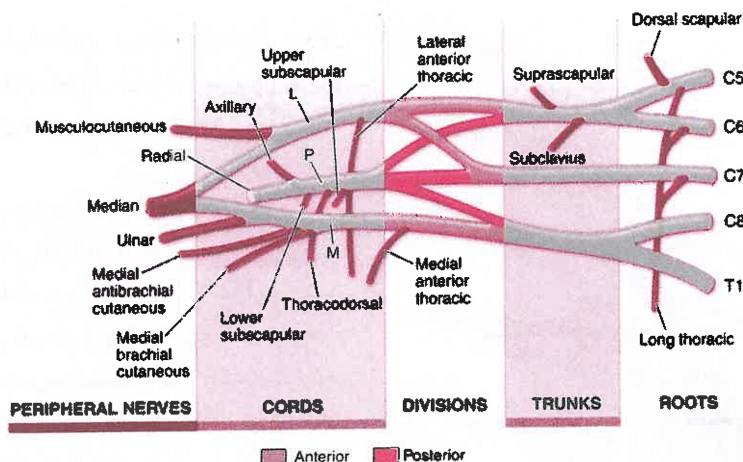
رادیکولوپاتی‌ها اغلب در اثر فشرده‌شدن ناشی از بیماری اضمحلالی مفصل و دیسک‌های فتق‌یافته ایجاد می‌شوند، ولی چند علت غیر معمول نیز برای آنها وجود دارد (جدول ۹-۴۵۹). بیماری اضمحلالی ستون فقرات، چندین ساختمان مختلف را درگیر می‌سازد، که سبب کاهش قطر سوراخ محل عبور عصب یا مجرای مرکزی ستون فقرات و در نتیجه فشار بر ریشهٔ عصب می‌گردد؛ این ضایعات به تفصیل در فصل ۲۲ شرح داده شده‌اند.

پلکسوپاتی‌ها

شبکهٔ بازویی

شبکهٔ بازویی از سه تنه (فوقانی، میانی، و تحتانی) تشکیل یافته که هر تنه دارای دو شاخهٔ قدامی و خلفی است (شکل ۲-۴۵۹). متعاقباً تنه‌ها به سه طناب (میانی، جانبی، و خلفی) تقسیم می‌شوند، و از این طناب‌ها، عصب‌های پایانی متعددی منشعب می‌گردند که عصب‌دهی اندام فوقانی را برعهده دارند.

جدول ۹-۴۵۹	علل رادیکولوپاتی
	• فتق یافتن هستهٔ مرکزی دیسک • بیماری اضمحلالی مفصل • آرتریت روماتوئید • تروما • شکستگی جسم مهره در اثر فشردگی • بیماری پات • فشردگی در اثر تودهٔ برون‌سخت‌شامه‌ای (مانند منتژیوم، تومور متاستاتیک، هماتوم، آبسه) • تومور اولیهٔ عصب (مانند نوروفیبروم، شوانوم، نورینوم) • منتژیت کارسینوماتو • گسترش پرینوریومی تومور (مانند سرطان پروستات) • پلی‌رادیکولوپاتی میلین‌زدای التهابی حاد • پلی‌رادیکولوپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن • سارکوئیدوز • آمیلوئیدوم • رادیکولوپاتی دیابتی • عفونت (بیماری لایم، هرپس زوستر، سیتومگالوویروس، سیفیلیس، شیستوزومیاز، استرونژیلوئیدس)



شکل ۲-۴۵۹ **آناتومی شبکهٔ بازویی.** L، جانبی؛ M، میانی؛ P، خلفی.

شاخه‌های اصلی قدامی C5 و C6، به‌یکدیگر ملحق شده و تنهٔ فوقانی را تشکیل می‌دهند؛ شاخهٔ اصلی قدامی C7، به‌عنوان تنهٔ میانی ادامه می‌یابد، و شاخهٔ قدامی C8 و T1، به‌یکدیگر می‌پیوندند تا تنهٔ تحتانی را تشکیل دهند. چندین اختلال وجود دارد که به‌طور شایع با پلکسوپاتی براکیال همراه هستند.

نوروپاتی شبکهٔ بازویی با واسطهٔ ایمنی

نوروپاتی شبکهٔ بازویی با واسطهٔ ایمنی (IBPN) اسامی مختلفی دارد، از جمله *پلکسیت براکیال حاد، آمیوتروفی نورالژیک*، و *سندرم پارسوناژ- ترنر*. IBPN معمولاً با آغاز حاد درد شدید در ناحیهٔ شانه تظاهر می‌کند. این درد شدید معمولاً چند روز تا چند هفته ادامه می‌یابد، ولی دردی مبهم ممکن است ادامه یابد. افراد مبتلا ممکن است در ابتدای سیر بیماری، متوجه ضعف اندام فوقانی نشوند، زیرا درد، سبب محدود شدن حرکات می‌گردد. مع‌هذا، با از بین رفتن درد، بیمار متوجه ضعف و در اغلب موارد اختلال حسی می‌شود. حملات ممکن است گهگاه عود کنند.

یافته‌های بالینی، به نحوهٔ توزیع درگیری (مانند تنهٔ خاص، شاخه‌ها، طناب‌ها، یا عصب‌های پایانی) بستگی دارند. شایع‌ترین الگوی IBPN، تنهٔ فوقانی را درگیر ساخته و یا آنکه شامل منونوروپاتی‌های منفرد یا متعددی است که عصب‌های فوق‌کتفی، سینه‌ای بلند، یا زیربغلی را درگیر می‌سازد. به‌علاوه، عصب‌های فرنیک و بین‌استخوانی قدامی نیز ممکن است به‌طور هم‌زمان درگیر شوند. هر یک از این عصب‌ها ممکن است به‌تنهایی نیز درگیر شوند. EDx برای تأیید و تعیین محل(های) درگیری مفید است. در دورهٔ حاد، اغلب از درمان تجربی درد شدید با استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌شود.

پلکسوپاتی‌های براکیال همراه با نئوپلاسم

نئوپلاسم‌های درگیرکنندهٔ شبکهٔ بازویی می‌توانند تومورهای اولیهٔ عصب، سرطان‌های موضعی گسترش یافته به‌داخل شبکهٔ بازویی (مانند تومور پان‌کوست ریه یا لنفوم)، و تومورهای متاستاتیک باشند. تومورهای اولیهٔ شبکهٔ بازویی شیوع کمتری در مقایسه با تومورهای ثانویه داشته و شامل شوانوم، نورینوم، و نوروفیبروم هستند. تومورهای ثانویهٔ درگیرکنندهٔ شبکهٔ بازویی شایع‌تر بوده و همواره بدخیم هستند. این تومورها ممکن است از تومورهای موضعی نشأت گرفته و به‌داخل شبکهٔ بازویی گسترش یابند. برای مثال، تومور پان‌کوست لوب فوقانی ریه می‌تواند به تنهٔ تحتانی تهاجم کرده یا آن را تحت فشار قرار دهد، درحالی‌که لنفوم اولیهٔ نشأت گرفته از گره‌های لنفاوی گردنی یا زیربغلی، ممکن است به شبکهٔ بازویی نیز ارتشاح یابند. تومورهای پان‌کوست معمولاً با آغاز تدریجی درد در بخش فوقانی بازو، اختلال حسی در بخش میانی ساعد و دست، و ضعف و آتروفی عضلات درونی دست به‌همراه سندرم هورنر در همان‌سمت تظاهر می‌کنند. در سی‌تی‌اسکن یا MRI از قفسهٔ سینه، می‌توان گسترش تومور به‌داخل شبکه را مشاهده کرد.

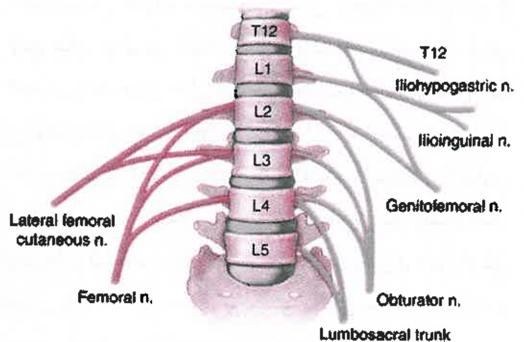
درگیری متاستاتیک شبکهٔ بازویی می‌تواند با گسترش سرطان پستان به‌داخل گره‌های لنفاوی زیربغل همراه با گسترش موضعی به عصب‌های مجاور رخ دهد.

پلکسوپاتی‌های پیراجراحی (استرنوتومی میانی)

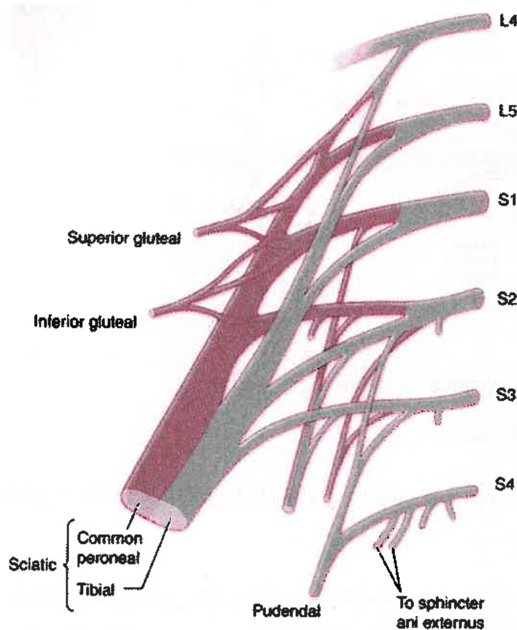
شایع‌ترین اعمال جراحی همراه با عارضهٔ پلکسوپاتی براکیال، همان‌هایی هستند که استرنوتومی میانی را شامل می‌شوند (مانند اعمال جراحی قلب باز و توراکوتومی). پلکسوپاتی‌های براکیال در قریب به ۵ درصد بیمارانی که تحت استرنوتومی میانی قرار گرفته‌اند، رخ داده و معمولاً تنهٔ تحتانی را درگیر می‌سازند. بنابراین، افراد با اختلال حسی درگیرکنندهٔ بخش میانی ساعد و دست و نیز ضعف عضلات درونی دست تظاهر می‌کنند. سازوکار این اختلال نیز با کشیدگی تنهٔ تحتانی مرتبط است، لذا اکثر افراد مبتلا، ظرف مدت چند ماه بهبود می‌یابند.

شبکهٔ کمری- خاجی

شبکهٔ کمری از شاخه‌های اصلی شکمی عصب‌های نخاعی کمری اول تا چهارم نشأت می‌گیرد (شکل ۳-۴۵۹). این عصب‌ها، در داخل عضلهٔ پسواس بزرگ و از ستون فقرات به‌سمت پایین و خارج طی مسیر می‌کنند. عصب رانی از شاخه‌های پشتی شاخه‌های شکمی کمری دوم تا چهارم نشأت می‌گیرد. عصب سُدادی (اُبتوراتور) از شاخه‌های شکمی همین شاخه‌های کمری نشأت می‌گیرد. شبکهٔ کمری از طریق شبکهٔ کمری- خاجی، با شبکهٔ خاجی ارتباط برقرار می‌سازد، که خود شامل رشته‌هایی از شاخهٔ چهارم و تمامی رشته‌های شاخهٔ پنجم شکمی کمری است (شکل ٤-٤٥٩).



شکل ۳-۴۵۹ شبکهٔ کمری. شاخه‌های خلفی به رنگ نارنجی، و شاخه‌های قدامی به رنگ زرد دیده می‌شوند.



شکل ۴- ۴۵۹ شبکهٔ کمری- خاجی. شاخه‌های خلفی به‌رنگ نارنجی، و شاخه‌های قدامی به‌رنگ زرد دیده می‌شوند.

شبکهٔ خاجی، بخشی از شبکهٔ کمری- خاجی است که از اتصال تنهٔ کمری- خاجی به شاخه‌های شکمی عصب‌های خاجی اول تا چهارم تشکیل می‌گردد. این شبکه بر روی دیوارهٔ خلفی و خلفی- جانبی لگن قرار گرفته و اجزای آن به‌سمت فرورفتگی سیاتیک هم‌گرا هستند. تنهٔ جانبی عصب سیاتیک (که عصب پرونئال مشترک را تشکیل می‌دهد)، از اتصال شاخه‌های پشتی تنهٔ کمری- خاجی (L4, L5) و شاخه‌های پشتی از شاخه‌های شکمی اعصاب نخاعی S1 و S2 تشکیل می‌شود. تنهٔ میانی عصب سیاتیک (که عصب تی‌بیال را تشکیل می‌دهد) از شاخه‌های شکمی همان شاخه‌های شکمی (L4-S2) نشأت می‌گیرد.

پلکسوپاتی‌های کمری- خاجی

پلکسوپاتی معمولاً هنگامی تشخیص داده می‌شود که اختلالات حرکتی، حسی، و در صورت وجود، اختلالاتی در رفلکس، در حوزه‌های توزیع متعدد عصبی و قطعه‌ای محدود به یک اندام ایجاد گردند. اگر بتوان محل ضایعه را در شبکهٔ کمری- خاجی

تعیین کرد، نام‌گذاری آن تحت عنوان پلکسوپاتی کمری، پلکسوپاتی خاجی، ضایعهٔ تنهٔ کمری- خاجی، یا پان‌پلکسوپاتی بهترین حالتی است که می‌توان انتظار داشت. اگرچه پلکسوپاتی‌های کمری ممکن است دوطرفه باشند، و معمولاً به‌صورت مرحله‌به‌مرحله و با انفکاک زمانی رخ می‌دهند، پلکسوپاتی‌های خاجی به‌احتمال بیشتری ممکن است به‌دلیل قرابت آناتومیکی بیشتر، چنین سیری را نشان می‌دهند. تشخیص افتراقی پلکسوپاتی شامل اختلالات مخروط بصل‌النخاعی و رشته‌های دُم اسب (پلی‌رادیکولوپاتی) است. اگر درد و درگیری حسی، مختصر باشد، پزشک باید احتمال بیماری نورون حرکتی را نیز مد نظر قرار دهد.

علل پلکسوپاتی‌های کمری- خاجی در جدول ۱۰-۴۵۹ ارائه شده‌اند. رادیکولوپاتی دیابتی (که پیش از این شرح داده شد)، یک علت کاملاً شایع برای ضعف توأم با درد اندام تحتانی است. پلکسوپاتی‌های کمری- خاجی، از عوارض کاملاً شناخته‌شدهٔ خونریزی خلف‌صفاقی هستند. بدخیمی‌های اولیه و متاستاتیک گوناگونی نیز می‌توانند شبکهٔ کمری- خاجی را درگیر سازند؛ ازجمله کارسینوم دهانهٔ رحم، اندومتر، و تخمدان؛ اُستئوساکروم؛ سرطان بیضه؛ میلوم متعدد؛ لنفوم؛ لوکمی میلوژن حاد؛ سرطان کولون؛ کارسینوم سلول سنگفرشی رکتوم؛ آدنوکارسینوم با منشأ ناشناخته؛ و گسترش درون‌عصبی سرطان پروستات.

جدول ۱۰-۴۵۹	علل پلکسوپاتی‌های کمری- خاجی

- هماتوم خلف‌صفاقی
- آبسهٔ پسواس
- نئوپلاسم بدخیم
- نئوپلاسم خوش‌خیم
- پرتوتابی
- آمیلوئید
- نوروپاتی رادیکولار- شبکه‌ای دیابتی
- نوروپاتی رادیکولار- شبکه‌ای نهان‌زاد
- سارکوئیدوز
- انسداد/ جراحی آئورت
- قرارگیری در وضعیت لیتوتومی
- آرتروپلاستی مفصل هیپ
- شکستگی لگن
- آسیب مامایی

بیماری نئوپلاستیک راجعه یا پلکسوپاتی ناشی از پرتوتابی

درمان بدخیمی‌های مختلف، اغلب پرتودرمانی است، که دامنهٔ آن ممکن است بخش‌هایی از شبکهٔ بازویی را نیز دربرگیرد. در چنین مواردی، تعیین اینکه پلکسوپاتی بازویی یا کمری- خاجی جدید، ناشی از تومور درون شبکه است یا ناشی از آسیب عصبی ایجاد شده در اثر پرتوتابی، ممکن است دشوار باشد. پرتوتابی می‌تواند با ناهنجاری‌های ریز- عروقی و فیبروز بافت‌های مجاور همراه باشد، که خود می‌تواند به آکسون‌ها و سلول‌های شوان آسیب برساند. پلکسوپاتی ناشی از پرتوتابی می‌تواند ماه‌ها **یا سال‌ها پس از پرتودرمانی ایجاد شده و وابسته به دوز است.**

تهاجم توسط تومور، معمولاً دردناک بوده و در اغلب موارد تنهٔ تحتانی را درگیر می‌سازد، درحالی‌که آسیب ناشی از پرتوتابی اغلب بدون درد بوده و تنهٔ فوقانی را درگیر می‌کند. بررسی‌های تصویربرداری مانند سی‌تی‌اسکن و MRI، مفید هستند، ولی در صورت تهاجم میکروسکوپی کوچک تومور به شبکهٔ مورد نظر، ممکن است گمراه‌کننده باشند. در صورت مشاهدهٔ تخلیه‌های میوکیمیک، EMG نیز می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را فراهم آورد، زیرا این یافته قویاً به‌نفع آسیب ناشی از پرتوتابی است.

ارزیابی و درمان پلکسوپاتی‌ها

اکثر بیماران دچار پلکسوپاتی، هم با تصویربرداری به‌روش MRI و هم با انجام EDx مورد بررسی قرار خواهند گرفت. درد شدید ناشی از پلکسوپاتی کمری- خاجی نهان‌زاد حاد، ممکن است به تجویز دورهٔ کوتاهی از گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ دهد.

۴۶۰ سندرم گیلن- باره و سایر نوروپاتی‌های با واسطهٔ ایمنی

Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato

سندرم گیلن- باره

سندرم گیلن- باره (GBS)، نوعی پلی‌رادیکولوپاتی حـاد، اغلـب شدید، و برق‌آسا است که ماهیتی خودایمنی دارد. این بیماری در سرتاسر سال و با میزان سالانهٔ ۱ تا ۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفـر رخ می‌دهد؛ در ایالات متحده، حدود ۵۰۰۰ تا ۶۰۰۰ مورد در هر سال ایجاد می‌شود. مردان در معرض خطر اندکی بیشتر از زنـان بـرای ابـتلا بـه GBS قـرار دارنـد، و در کشـورهای غربـی، بزرگسالان بیشتر از کودکان مبتلا می‌شوند.

تظاهرات بالینی GBS به‌صورت نوعی فلج حرکتی بدون رفلکس با پیشرفت سریع تظاهر می‌کند کـه بـا اخـتلال حسـی همراه است یا همراه نیست. الگوی معمول، عبارت است از فلـج صعودی که بیمار ممکن است در ابتدا در قالب اندام‌های تحتانی لاستیکی متوجه آن شود. ضعف معمولاً ظرف مدت چند ساعت تا چند روز ایجاد شده و اغلب با دیس‌استزی‌های گزگـز- دار در اندام‌ها همراه است. اندام‌های تحتانی معمولاً بیشتر از اندام‌های فوقانی مبتلا می‌گردند، و دی‌پارزی صورت در ۵۰ درصد از افراد مبتلا دیده می‌شود. عصب‌های جمجمـه‌ای تحتـانی نیـز اغلـب درگیر شده، و موجب ضعف بولبار به‌همراه مشـکلاتی در تخلیـهٔ ترشحات و باز نگه‌داشتن راه هوایی می‌شوند؛ تشخیص در ایـن بیماران ممکن است در ابتدا، به اشـتباه ایسـکمی سـاقهٔ مغـزی گذاشته شود. درد گردن، شـانه، پشـت، یـا درد منتشـر بـر روی ستون فقرات نیز در مراحل ابتدایی GBS شایع بوده، و در قریب به ۵۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد. اکثر بیماران نیازمند بستری در بیمارستان بوده، و در مجموعه‌های مختلـف بیمـاران، تـا ۳۰ درصد آنان در حین بیماری به تهویهٔ کمکی نیاز پیدا مـی‌کننـد. نیاز به تهویهٔ مکانیکی، با ضعف شدیدتر در هنگام پذیرش، روند پیشرفت سریع‌تر، و وجود ضعف صورت و/ یـا ضـعف بولبـار در حین هفتهٔ نخست بروز علایم همراه است. تب و علایم سرشتی در آغاز بیماری وجود نداشته، و در صورت وجود نیز تشخیص را زیر سؤال مـی‌بَرَنـد. در طـول چنـد روز نخسـت آغـاز بیمـاری، رفلکس‌های تاندونی عمقی کاهش یافته یـا ناپدیـد مـی‌شـوند. اختلالات حسی جلدی (مانند ازبین‌رفـتن حـس درد و حـرارت) معمولاً به نسبت خفیف بـوده، ولـی عملکردهـایی کـه برعهـدهٔ رشته‌های حسی ضخیم هسـتند (ماننـد رفلکـس‌هـای تانـدونی عمقی و حس عمقی) با شدت بیشتری درگیر می‌شوند. اخـتلال عملکرد مثانه ممکن است در موارد شدید رخ دهد، ولی معمـولاً گذرا است. اگر اختلال عملکرد مثانـه، علامـت بـارز بـوده و در اوایل سیر بیماری ایجاد شود، باید به فکر احتمالات تشخیصـی غیر از GBS (به‌ویژه بیماری نخاع) باشیم. اگر تشـدید وضـعیت بالینی متوقف شود و بیمار به وضـعیت کفـه برسـد (کـه تقریبـاً همواره ظرف مدت ۴ هفته از آغاز بیمـاری رخ مـی‌دهـد)، بعیـد است پیشرفت بیشتری صورت گیرد.

درگیـری خودمختـار شـایع بـوده و حتـی در آن دسـته از بیمارانی که GBSشان از سایر جهات خفیف اسـت نیـز ممکـن است رخ دهد. تظاهرات معمول، شامل موارد زیر هستند: از بـین رفتن کنترل وازوموتور همراه با نوسانات وسیع در فشـار خـون، هیپوتانسیون وضعیتی، و دیس‌ریتمی‌هـای قلبـی. ایـن علایـم، مستلزم پایش دقیق و درمان بوده و می‌توانند کشنده باشند. درد از دیگر علایم شایع GBS است؛ علاوه بر درد حادی که پـیش از این شرح داده شد، درد مبهم عمقی ممکن است در آن دسـته از عضلات تضعیف‌شده وجود داشته باشـد کـه بیمـاران ممکـن است در روز قبل، آنها را بیش از حـد ورزش داده باشـند. دیگـر دردهـای GBS عبـارت‌انـد از درد دیـس‌اسـتتیک در انـدام‌هـا به‌عنوان تظاهری از درگیـری رشـته‌هـای عصـبی حسـی. ایـن دردها، خود- محدود بوده و اغلب به داروهای ضد درد استاندارد پاسخ می‌دهند (فصل ۱۸).

چندین زیرنوع GBS شناسایی شـده، کـه عمـدتاً برحسـب ویژگـــی‌هـــای متمایزکننـــدهٔ الکترودیاگنوســـتیک (EDx) و پاتولوژیک تعیین می‌شوند (جدول ۱-۴۶۰). شایع‌تـرین حالـت آن، پلـی‌نوروپـاتی میلـین‌زدای التهـابی حـاد (AIDP) اسـت. به‌علاوه، دو حالت آکسونی نیز وجود دارند، که اغلب بـه لحـاظ

جدول ۱-۴۶۰ زیرنوع‌های سندرم گیلن- باره (GBS)

زیرنوع	ویژگی‌ها	الکترودیاگنوستیک	پاتولوژی
پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی حاد (AIDP)	بزرگسالان بیش از کودکان مبتلا می‌شوند؛ ۹۰٪ موارد در جهان غرب رخ می‌دهد؛ بهبود سریع است؛ آنتی‌بادی‌های ضد GM1 (کمتر از ۵۰٪)	میلین‌زدا	حملهٔ نخست به سطح سلول شوان؛ آسیب گستردهٔ میلین، فعال‌سازی ماکروفاژ، و ارتشاح لنفوسیتی؛ آسیب آکسونی ثانویهٔ متغیر
نوروپاتی آکسونی حرکتی حاد (AMAN)	کودکان و بزرگسالان جوان؛ در چین و مکزیک شایع است؛ ممکن است فصلی باشد؛ بهبود سریع است؛ آنتی‌بادی‌های ضد GD1a	آکسونی	حملهٔ نخست به گره‌های حرکتی رانویه؛ فعال‌سازی ماکروفاژ، لنفوسیت‌های اندک، ماکروفاژهای دور- آکسونی فراوان؛ وسعت آسیب آکسونی بسیار متغیر است
نوروپاتی آکسونی حسی- حرکتی حاد (AMSAN)	اکثراً بزرگسالان؛ ناشایع؛ بهبود آهسته و اغلب ناکامل است؛ شباهت بسیاری به AMAN دارد	آکسونی	همانند AMAN، ولی عصب‌ها و ریشه‌های حسی را نیز درگیر می‌سازد؛ آسیب آکسونی معمولاً شدید است
سندرم میلر فیشر (MFS)	بزرگسالان و کودکان؛ افتالموپلژی، آتاکسی، و فقدان رفلکس‌ها؛ آنتی‌بادی‌های ضد GQ1b (۹۰٪)	آکسونی یا میلین‌زدا	چند مورد معدود بررسی شده‌اند؛ شبیه AIDP است

بالینی شدید هستند، یعنی دو زیرنوع نوروپاتی آکسونی حرکتی حاد (AMAN) و نوروپاتی آکسونی حسی- حرکتی حاد (AMSAN). به‌علاوه، طیفی از سندرم‌های GBS ناحیه‌ای یا محدود نیز شناسایی شده‌اند. از میان اینها می‌توان به سندرم میلر فیشر (MFS) اشاره کرد که به‌صورت آتاکسی با سرعت پیشرفت بالا و فقدان رفلکس در اندام‌ها بدون ضعف، به‌همراه افتالموپلژی و اغلب با فلج مردمک تظاهر می‌کند. حالت MFS، حدود ۵ درصد کل موارد را تشکیل داده و قویاً با آنتی‌بادی‌های ضد گانگلیوزید GQ1B همراه است (به مبحث «ایمونوپاتوژنز» در ادامهٔ مطلب رجوع کنید). از سایر حالات ناحیه‌ای GBS می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: (۱) شکل‌های حسی خالص؛ (۲) افتالموپلژی با آنتی‌بادی‌های ضد GQ1b به‌عنوان بخشی از GBS حسی- حرکتی شدید؛ (۳) GBS همراه با فلج شدید بولبار و صورت، گاهی به‌همراه با عفونت قبلی سیتومگالوویروس (CMV) و آنتی‌بادی‌های ضد GM2؛ و (۴) پان‌دیس‌اتونومی حاد (فصل ٤٥٤).

رویدادهای قبلی حدود ۷۰ درصد موارد GBS، ۳-۱ هفته پس از یک فرآیند عفونی حاد (معمولاً تنفسی یا گوارشی) ایجاد می‌شوند. در کشت و شیوه‌های سرواپیدمیولوژیک، دیده می‌شود که ۳۰-۲۰ درصد کل موارد رخ داده در آمریکای شمالی، اروپا، و استرالیا، متعاقب عفونت یا عفونت مجدد با *کمپیلوباکتر ژژونی* ایجاد می‌شوند. درصد مشابهی نیز متعاقب عفونت ویروس هرپس انسانی (اغلب CMV یا ویروس اپشتین- بار) ایجاد می‌گردند. سایر ویروس‌ها (مانند HIV، هپاتیت E) و نیز *مایکوپلاسما پنومونیه* و واکسیناسیون اخیر، به‌عنوان عوامل دخیل در عفونت‌های قبلی شناسایی شده‌اند. واکسن آنفلوانزای خوکی، که به‌طور گسترده‌ای در سال ۱۹۷۶ در ایالات متحده تجویز شده بود، مهم‌ترین مثال در این میان است. مع‌هذا، واکسن‌های آنفلوانزای مورد استفاده از سال ۱۹۹۲ تا ۱۹۹۴، فقط سبب ایجاد یک مورد اضافی GBS در هر یک میلیون نفر واکسینه شده‌اند، و به‌نظر می‌رسد واکسن‌های آنفلوانزای فصلی جدیدتر، با خطر ابتلای به GBS کمتر از ۱ مورد در هر یک میلیون مورد همراه باشند. نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده بر روی واکسیناسیون H1N1 نشان دادند که خطر ابتلا به GBS فقط اندکی افزایش یافته است. به‌نظر نمی‌رسد واکسیناسیون مننگوکوکی (مناکترا) حاوی خطر اضافی باشد. واکسن هاری نوع قدیمی‌تر، که در بافت دستگاه عصبی تهیه

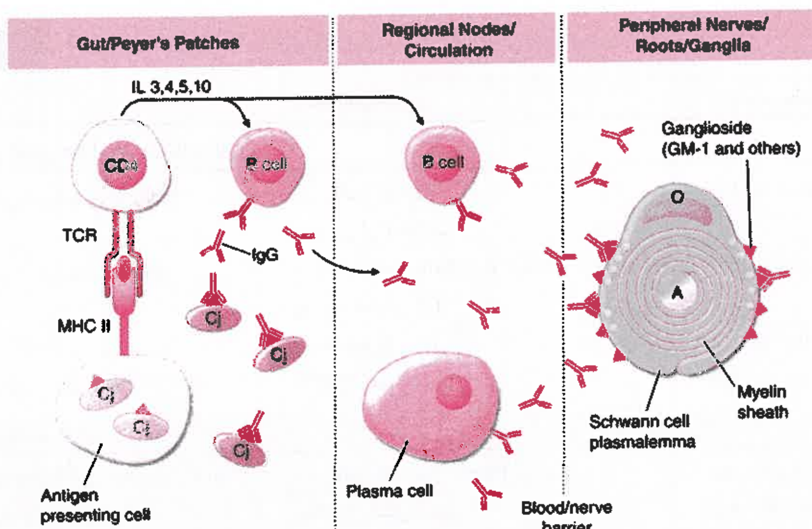
می‌شود، به‌عنوان عامل برانگیزانندۀ GBS در کشورهای درحال توسعه (که هنوز در آنها مورد استفاده قرار می‌گیرد) مطرح است؛ سازوکار آن نیز احتمالاً ایمن‌سازی در برابر آنتی‌ژن‌های عصبی است. میزان شیوع GBS، بیش از آن است که بتوان آن را در بیماران مبتلا به لنفوم (و از جمله بیماری هوجکین)، در افراد دارای آنتی‌بادی سرمی ضد HIV، و در بیماران دچار لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)، فقط به بخت و اقبال نسبت داد. پژوهشگران نقش *کمپیلوباکتر ژژونی* را نیز در موارد شیوع تابستانۀ AMAN در کودکان و جوانانی که در مناطق روستایی چین با مرغ تماس داشته‌اند، مطرح کرده‌اند.

ایمونوپاتوژنز شواهدی متعدد، از مبانی خود- ایمنی برای پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی حاد (AIDP) که شایع‌ترین نوع GBS بوده و بیشترین مطالعات برروی آن انجام گرفته است، حمایت می‌کنند؛ این مفهوم، در مورد تمامی زیرنوع‌های GBS نیز صدق می‌کند **(جدول ۱-۴۶۰)**.

این احتمال وجود دارد که هر دو نوع سازوکارهای ایمنی سلولی و هومورال، در ایجاد آسیب بافتی در AIDP نقش داشته باشند. این یافته که افزایش سطح سیتوکین‌ها و گیرنده‌های سیتوکینی در سرم (اینترلوکین [IL] ۲، گیرندۀ IL-2 محلول) و در مایع مغزی- نخاعی (CSF) (IL-6، عامل نکروز توموری آلفا، اینترفرون گاما) دیده می‌شود، بیانگر فعال شدن سلول‌های T است. به‌علاوه، AIDP شباهتی بسیار به نوعی ایمونوپاتی با واسطۀ سلول T به‌نام *نوریت آلرژیک آزمایشی* (EAN) دارد. EAN را می‌توان در حیوانات آزمایشگاهی و با حساس‌کردن ایمونولوژیک برعلیه قطعات پروتئینی مشتق شده از پروتئین‌های عصب محیطی (و به‌ویژه علیه پروتئین P2)، ایجاد کرد. پژوهشگران با توجه به شباهت به EAN، در ابتدا تصور می‌کردند که AIDP به‌احتمال بسیار، عمدتاً نوعی اختلال با واسطۀ سلول T است؛ معهذا، امروزه داده‌های فراوانی نشان می‌دهند که اتوآنتی‌بادی‌های تولید شده برعلیه شاخص‌های غیر پروتئینی ممکن است نقشی اصلی را در ایجاد بسیاری از موارد برعهده داشته باشند.

شواهدی موردی، نشان می‌دهند که تمامی موارد GBS، در اثر پاسخ‌های ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های غیر خودی (عوامل عفونی، واکسن‌ها) ایجاد می‌گردند که با سازوکار شباهت اپی‌توپی (تقلید مولکولی)، این پاسخ‌ها را به اشتباه و به سمت بافت عصبی میزبان هدایت می‌کنند **(شکل ۱-۴۶۰)**. هدف‌های عصبی احتمالاً گلیکوکنژوگه‌ها و به‌ویژه گانگلیوزیدها هستند **(جدول ۲-۴۶۰؛ شکل ۲-۴۶۰)**. گانگلیوزیدها، گلیکواسفنگولیپیدهایی هستند که حاوی یک یا چند واحد اسید سیالیک می‌باشند؛ گانگلیوزیدهای گوناگونی در تعاملات سلول- به- سلول (و از جمله تعاملات بین آکسون‌ها و گلیاها)، تنظیم گیرنده‌ها، و تنظیم رشد نقش دارند؛ و معمولاً برروی غشای پلاسمایی سلول‌ها عرضه شده، و آنها را نسبت به حملۀ با واسطۀ آنتی‌بادی حساس می‌سازند. گانگلیوزیدها و سایر گلیکوکنژوگه‌ها، به مقدار فراوان در بافت‌های عصبی انسان و در نواحی کلیدی مانند گره‌های رانویه وجود دارند. آنتی‌بادی‌های ضد گانگلیوزید (عمدتاً علیه GM1)، در GBS شایع هستند (۵۰-۲۰ درصد موارد)، به‌ویژه در AMAN و AMSAN و نیز در موارد ایجاد شده متعاقب عفونت با *کمپیلوباکتر ژژونی*. به‌علاوه، نمونه‌های *کامپیلوباکتر ژژونی* جدا شده از کشت مدفوع بیماران دچار GBS دارای ساختمان‌های گلیکولیپیدی سطحی هستند که واکنش متقاطع آنتی‌ژنی با گانگلیوزیدها و از جمله GM1 نشان می‌دهند که غلظت بالایی در عصب‌های انسان دارند. واحدهای اسید سیالیک حاصل از سویه‌های بیماریزای *کمپیلوباکتر ژژونی* نیز می‌توانند فعال‌سازی سلول‌های دندریتی از طریق پیام‌دهی با واسطۀ نوعی گیرندۀ شبه- toll (به‌نام TLR4) را برانگیزانند و در نتیجه سبب برانگیختن تمایز سلول B و تقویت بیش از پیش خود- ایمنی هومورال شوند. شواهد دیگر، از تجربیات به‌دست آمده در اروپا حاصل شده که به‌دنبال تجویز تزریقی گانگلیوزیدهای مغز گاو تخلیص‌شده برای درمان انواع گوناگونی از اختلالات نوروپاتیک به‌دست آمده‌اند. بین ۵ تا ۱۵ روز پس از تزریق، برخی دریافت‌کنندگان دچار GBS آکسونی حرکتی حاد به‌همراه عیار بالای آنتی‌بادی‌های ضد GM1 شدند که اپی‌توپ‌ها را در گره‌های رانویه و صفحات انتهایی حرکتی شناسایی می‌کنند. به‌لحاظ تجربی، آنتی‌بادی‌های ضد GM1 می‌توانند آسیب با واسطۀ کمپلمان را در پیوستگاه‌های آکسونی- گلیالی اطراف گرهی برانگیخته، و در نتیجه سبب مختل شدن تجمع کانال‌های سدیم و احتمالاً ایفای نقشی در مهار هدایت شوند (به مبحث «پاتوفیزیولوژی» در ادامۀ مطلب رجوع کنید).

آنتی‌بادی‌های IgG ضد GQ1b، در بیش از ۹۰ درصد بیماران دچار MFS یافت می‌شوند **(جدول ۲-۴۶۰؛ شکل**



شکل ۱- ۴۶۰ ایمونوپاتوژنز فرض‌شده برای سندرم گیلن- باره (GBS) ناشی از عفونت کمپیلوباکتر ژژونی. سلول‌های B گلیکوکنژوگه‌های واقع بر روی *کمپیلوباکتر ژژونی* (Cj) (مثلث‌ها) که دارای واکنش متقاطع با گانگلیوزید واقع بر روی سطح سلول شوان و میلین عصب محیطی زیر آن هستند را شناسایی می‌کنند. برخی از سلول‌های B، که از طریق نوعی سازوکار مستقل از سلول T فعال می‌شوند، عمدتاً IgM را ترشح می‌کنند (که در تصویر نشان داده نشده است). سایر سلول‌های B (سمت چپ- *بالا*) از طریق یک مسیر تا حدی وابسته به سلول T فعال شده و عمدتاً IgG ترشح می‌کنند؛ کمک به سلول T، از طریق دسته‌ای از سلول‌های CD4 انجام می‌گیرد که به‌صورت موضعی و توسط قطعاتی از پروتئین‌های Cj فعال می‌شوند که بر روی سطح سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن (APCها) عرضه می‌گردند. رویداد مهم در ایجاد GBS، همانا گریز سلول‌های B فعال شده از پلاک‌های پی‌یر و ورود آنها به‌داخل گره‌های لنفاوی است. سلول‌های T فعال‌شده نیز احتمالاً به باز کردن سد خونی- عصبی کمک کرده، نفوذ اتو- آنتی‌بادی‌های بیماریزا را تسهیل می‌سازند. نخستین تغییرات در میلین (*سمت راست*)، شامل ادم بین تیغه‌های میلین و گسیختگی وزیکولی خارجی‌ترین لایه‌های میلین است (*که به‌صورت حباب‌های حلقوی نشان داده شده است*). این اثرات، با فعال‌شدن کمپلکس حمله به غشای C5b-C9 همراه بوده و احتمالاً با واسطهٔ ورود کلسیم صورت می‌گیرد؛ این احتمال وجود دارد که عامل نکروز تومور سیتوکینی ماکروفاژ (TNF) نیز در آسیب به میلین نقش داشته باشد. A، آکسون؛ B، سلول B؛ MHC II، مولکول کمپلکس سازگاری بافتی اصلی کلاس II؛ O، اُلیگودندروسیت؛ TCR، گیرندهٔ سلول T.

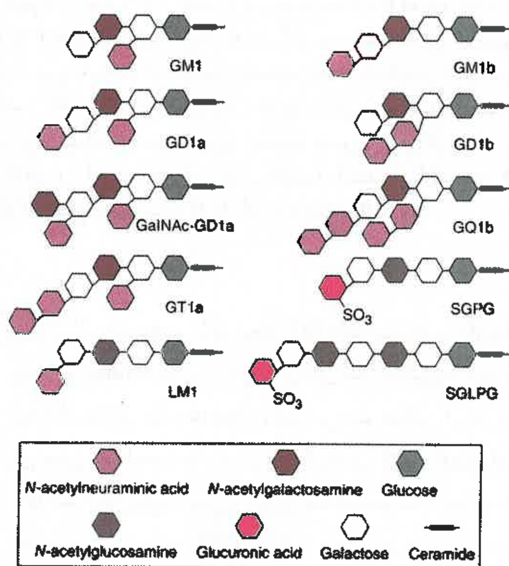
۲-۴۶۰)، و عیارهای IgG در اوایل سیر بیماری، در بالاترین حد خود هستند. آنتی‌بادی‌های ضد GQ1b، در سایر شکل‌های GBS یافت نمی‌شوند، مگر آنکه عصب حرکتی خارج‌چشمی درگیر شده باشد. یک توجیه احتمالی برای این ارتباط، آن است که عصب‌های حرکتی خارج‌چشمی، در مقایسه با عصب‌های اندامی، غنی از گانگلیوزیدهای GQ1b هستند. به‌علاوه، آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضد GQ1b تولید شده علیه *کمپیلوباکتر ژژونی* جدا شده از بیمار مبتلا به MFS، به صورت تجربی سبب مهار انتقال عصبی- عضلانی گردیده است.

روی‌هم‌رفته، این مشاهدات، شواهدی قوی ولی هنوز اثبات‌نشده‌ای را فراهم می‌آورند دال بر آنکه اتو- آنتی‌بادی‌ها، نقش بیماریزای مهمی را در ایجاد GBS ایفا می‌کنند. اگرچه بیشترین مطالعات، بر روی آنتی‌بادی‌های ضد گانگلیوزید انجام گرفته است، ولی سایر هدف‌های آنتی‌ژنی نیز ممکن است در این میان حایز اهمیت باشند. در یک گزارش، آنتی‌بادی‌های IgG ضد سلول‌های شوان و نورون‌ها (ناحیهٔ مخروط رشد عصب) در برخی موارد GBS شناسایی شده بود. اثبات اینکه چنین آنتی‌بادی‌هایی، بیماریزا هستند، مستلزم آن است که بتوانند پس از انتقال غیرفعال مستقیم به میزبانان سالم، واسطهٔ ایجاد بیماری باشند؛ این امر هنوز به‌اثبات نرسیده است، هرچند یک مورد انتقال جفتی احتمالی GBS از مادر به جنین گزارش شده است.

جدول ۲-۴۶۰ آنتی‌بادی‌های ضد گلیکولیپیدی اصلی که در نوروپاتی‌های ایمنی نقش دارند

تظاهر بالینی	هدف آنتی‌بادی	ایزوتوپ معمول
نوروپاتی‌های ایمنی حاد (سندرم گیلن-باره)		
پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی حاد (AIDP)	بدون الگوی مشخص شایع‌ترین آن GM1 است	IgG (چندودمانی)
نوروپاتی اکسونی حرکتی حاد (AMAN)	GD1a, GM1, GM1b, GalNAc-GD1a (هر یک کمتر از ۵۰٪)	IgG (چندودمانی)
سندرم میلر فیشر (MFS)	GQ1b (بیش از ۹۰٪)	IgG (چندودمانی)
نوروپاتی حلقی گردنی- بازویی حاد (APCBN)	GT1a (؟ بیشترین)	IgG (چندودمانی)
نوروپاتی‌های ایمنی مزمن		
پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن (CIDP) (۷۵٪)	P0، پروتئین P2 میلین، PMP22، نوروفاسین	بدون الگوی مشخص
CIDP-M (همراه با MGUS) (۲۵٪)	جایگاه‌های اتصال عصبی	IgG، IgA (تک‌دودمانی)
نوروپاتی مزمن حسی > حرکتی	SPGP، SGLPG (بر روی MAG) (۵۰٪)	IgM (تک‌دودمانی)
	نامشخص (۵۰٪)	IgM (تک‌دودمانی)
نوروپاتی حرکتی چندکانونی (MMN)	GM1، GalNAc-GD1a، و غیره (۵۰-۲۵٪)	IgM (چندودمانی، تک‌دودمانی)
نوروپاتی آتاکسیک حسی مزمن	GD1b، GQ1b، و سایر گانگلیوزیدهای سری b	IgM (تک‌دودمانی)

علایم اختصاری: CIDP-M، CIDP همراه با گاموپاتی تک‌دودمانی؛ MAG، گلیکوپروتئین همراه با میلین؛ MGUS، گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص.



شکل ۲-۴۶۰ گلیکولیپیدهایی که به‌عنوان آنتی‌ژن در نوروپاتی‌های با واسطهٔ ایمنی نقش دارند.

در AIDP، به نظر می‌رسد یکی از مراحل اولیهٔ ایجاد آسیب بافتی، همانا رسوب کمپلمان در امتداد سطح خارجی سلول شوان باشد. فعال‌سازی کمپلمان، گسیختگی وزیکولی متمایزکننده‌ای را در غلاف میلین آغاز کرده و سبب به‌کارگیری ماکروفاژهای فعال‌شده نیز می‌گردد که به نوبهٔ خود در ایجاد آسیب به میلین و آکسون‌ها مشارکت دارند. در AMAN، این الگو از آن جهت متفاوت است که کمپلمان به‌همراه IgG در گره‌های رانویه و در امتداد آکسون‌های حرکتی بزرگ رسوب می‌کند. نکتهٔ جالب آن است که در بیماران مبتلا به AMAN، به نظر می‌رسد آنتی‌بادی‌های ضد GD1a، دقیقاً اختصاصی عمل کرده و به ریشه‌های عصبی حرکتی (و نه حسی) متصل می‌شوند، هرچند که این گانگلیوزید در هر دو نوع رشته وجود دارد.

پاتوفیزیولوژی در شکل‌های میلین‌زدای GBS، مبنای فلج شل و اختلال حسی، همانا مسدود شدن هدایت است. این یافته، که به‌صورت الکتروفیزیولوژیک نیز قابل اثبات است، نشان می‌دهد که اتصالات آکسونی سالم باقی مانده‌اند. بنابراین،

بهبود می‌تواند با همان سرعتی که بازسازی میلین رخ می‌دهد، صورت پذیرد. در موارد شدید GBS میلین‌زدا، اضمحلال آکسونی ثانویه معمولاً رخ می‌دهد؛ که میزان آن را می‌توان به‌صورت الکتروفیزیولوژیک برآورد کرد. اضمحلال آکسونی ثانویه، با پایین‌تر بودن سرعت بهبود و بالاتر بودن میزان کم‌توانی برجای مانده ارتباط مستقیمی دارد. هرگاه در تست‌های الکتروفیزیولوژیک، الگوی آکسونی اولیهٔ شدید مشاهده شود، نشان می‌دهد که آکسون‌ها دچار اضمحلال شده و از هدف‌های خود (و به‌ویژه پیوستگاه‌های عصبی- عضلانی) جدا گردیده‌اند، و لذا باید بازسازی شوند تا بهبود رخ دهد. در موارد آکسونی حرکتی که با بهبود سریعی همراه هستند، پژوهشگران معتقدند که ضایعهٔ مورد نظر در شاخه‌های حرکتی پیش‌انتهایی قرار داشته و لذا بازسازی و عصب‌دهی مجدد می‌تواند به‌سرعت رخ دهد. ازسوی دیگر، در موارد خفیف، جوانه‌زدن جانبی و عصب‌دهی مجدد از آکسون‌های حرکتی زنده‌ماندهٔ نزدیک به پیوستگاه عصبی- عضلانی، می‌تواند سبب آغاز برقراری مجدد تداوم فیزیولوژیک با سلول‌های عضلانی ظرف مدت چندین ماه شود.

علایم آزمایشگاهی یافته‌های CSF، متمایز بوده، و شامل افزایش سطح‌پروتئین CSF (g/L ۱۰-۱ [۱۰۰۰-۱۰۰mg/dL]) و بدون پلئوسیتوز است. هنگامی که علایم، به‌مدت حداقل ۴۸ ساعت وجود داشته باشند، CSF اغلب طبیعی است؛ تا پایان هفتهٔ نخست، سطح پروتئین معمولاً افزایش می‌یابد. افزایش گذرای شمارش گلبول‌های سفید CSF (۱۰-۱۰۰/μL) گهگاه در GBSای که از سایر جهات تیپیک باشد، دیده می‌شود؛ مع‌هذا، پلئوسیتوز پایدار CSF بیانگر یک تشخیص دیگر (میلیت ویروسی) یا یک تشخیص همزمان مانند آلودگی تشخیص داده نشده با HIV، لوکمی یا لنفوم همراه با ارتشاح عصب‌ها، یا نوروسارکوئیدوز است. در مراحل ابتدایی GBS، یافته‌های EDx خفیف بوده یا وجود ندارند، و با تأخیر پس از پیشرفت سیر بالینی ایجاد می‌شوند. در AIDP، نخستین علایم عبارت‌اند از: تأخیر در موج F، افزایش مدت تأخیر دیستال، و کاهش دامنهٔ پتانسیل عمل مرکب عضلات (CMAP)، که شاید به‌دلیل احتمال درگیری ریشه‌های عصبی و پایانه‌های دیستال عصب‌های حرکتی در اوایل سیر بیماری باشد. پس از مدتی، کاهش سرعت هدایت، مسدود شدن هدایت، و پراکندگی زمانی ممکن است دیده شود (جدول ۱-۴٦۰). گهگاه، پتانسیل عمل عصب حسی (SNAP) ممکن است در پاها (مانند عصب سورال) طبیعی و در اندام فوقانی غیر طبیعی باشد. این نیز نشانهٔ آن است که بیمار به یکی از پلی‌نوروپاتی‌های تیپیک‌تر «وابسته به طول» مبتلا نشده است. در مواردی که پاتولوژی آکسونی اولیه وجود دارد، یافتهٔ EDx اصلی عبارت است از کاهش دامنهٔ CMAP (و SNAP همراه با AMSAN) بدون کاهش سرعت هدایت یا افزایش مدت تأخیر دیستال.

تشخیص GBS یک مقولهٔ توصیفی است. تشخیص AIDP، با مشاهدهٔ الگوی فلج به‌سرعت پیشرونده همراه با فقدان رفلکس‌ها، عدم وجود تب یا سایر علایم سیستمیک، و رویدادهای پیشین مشخصهٔ بیماری مطرح می‌شود. در سال ۲۰۱۱، انجمن برایتون در پاسخ به نیازهای مطالعات اپیدمیولوژیک بر روی واکسیناسیون و ارزیابی خطرات GBS، مجموعهٔ جدیدی از تعاریف موردی برای GBS را ارائه داد (جدول ۳-۴٦۰). اعتبار این معیارها نیز متعاقباً به‌تأیید رسید. اختلالات دیگری که ممکن است در زمرهٔ تشخیص افتراقی قرار گیرند عبارت‌اند از: میلوپاتی‌های حاد (به ویژه به‌همراه کمردرد طولانی و اختلالات اسفنکتری)؛ دیفتری (اختلالات دهانی- حلقی زودرس)؛ پلی‌رادیکولیت لایم و سایر فلج‌های منتقله از طریق کنه؛ پورفیری (درد شکم، تشنج، روان‌پریشی)؛ نوروپاتی واسکولیتی (سرعت رسوب گلبول قرمز را بررسی کنید، که در ادامه شرح داده خواهد شد)؛ پولیومیلیت (تب و مننژیسم شایع است)؛ ویروس نیل غربی؛ پلی‌رادیکولیت CMV (در بیماران دچار ضعف ایمنی)؛ میوپاتی یا نوروپاتی بیماری وخیم؛ اختلالات پیوستگاه عصبی- عضلانی مانند میاستنی گراو و بوتولیسم (واکنش‌پذیری مردمک به‌صورت زودرس از بین می‌رود)؛ مسمومیت با ارگانوفسفات‌ها، تالیم، یا آرسنیک؛ مسمومیت فلج‌کننده با صدف‌ماهی؛ یا هیپوفسفاتمی شدید (نادر). تست‌های آزمایشگاهی عمدتاً برای رد بیماری‌های تقلید کنندهٔ GBS مفید هستند. علایم EDx ممکن است در حداقل ممکن بوده، و سطح پروتئین CSF ممکن است تا پایان هفتهٔ نخست افزایش نیابد. اگر شک بالایی نسبت به تشخیص وجود داشته باشد، درمان باید بدون انتظار برای ایجاد یافته‌های مشخصهٔ CSF و EDx آغاز گردد. آن دسته از بیماران مبتلا به GBS که دارای عوامل خطرساز HIV بوده یا دچار پلئوسیتوز CSF هستند، باید با تست سرولوژی HIV بررسی شوند.

جدول ۳-۴۶۰ معیارهای برایتون برای تشخیص سندرم گیلن- باره (GBS) و سندرم میلر فیشر

تعاریف موردی بالینی برای تشخیص GBS

سطح ۱ قطعیت تشخیصی

ضعف دوطرفه و شل اندامها

و

کاهش یا فقدان رفلکس‌های تاندونی عمقی در اندام‌های ضعیف

و

الگوی بیماری تک‌مرحله‌ای و وجود فاصلهٔ ۱۲ ساعته تا ۲۸ روزه بین آغاز ضعف و اوج ضعف، و متعاقباً رسیدن به کفهٔ بالینی

و

یافته‌های الکتروفیزیولوژیک منطبق بر GBS

و

انفکاک سلولی- آلبومینی (افزایش پروتئین CSF به رقمی بالاتر از میزان طبیعی آزمایشگاه و شمارش کل گلبول سفید CSF کمتر از ۵۰ سلول در هر میکرولیتر)

و

عدم وجود تشخیص دیگری برای ضعف

سطح ۲ قطعیت تشخیصی

ضعف دوطرفه و شل اندامها

و

کاهش یا فقدان رفلکس‌های تاندونی عمقی در اندام‌های ضعیف

و

الگوی بیماری تک‌مرحله‌ای و وجود فاصلهٔ ۱۲ ساعته تا ۲۸ روزه بین آغاز ضعف و اوج ضعف، و متعاقباً رسیدن به کفهٔ بالینی

و

شمارش کل گلبول سفید CSF کمتر از ۵۰ سلول در هر میکرولیتر (با یا بدون افزایش پروتئین CSF به رقمی بالاتر از میزان طبیعی آزمایشگاه)

یا

در صورت گرفته نشدن نمونهٔ CSF یا در دسترس نبودن نتیجهٔ آن، یافته‌های الکتروفیزیولوژیک منطبق بر GBS

و

عدم وجود تشخیص دیگری برای ضعف

سطح ۳ قطعیت تشخیصی

ضعف دوطرفه و شل اندامها

و

کاهش یا فقدان رفلکس‌های تاندونی عمقی در اندام‌های ضعیف

و

الگوی بیماری تک‌مرحله‌ای و وجود فاصلهٔ ۱۲ ساعته تا ۲۸ روزه بین آغاز ضعف و اوج ضعف، و متعاقباً رسیدن به کفهٔ بالینی

و

عدم وجود تشخیص دیگری برای ضعف

تعاریف موردی بالینی برای تشخیص سندرم میلر فیشر

سطح ۱ قطعیت تشخیصی

اُفتالموپارزی دوطرفه و کاهش یا فقدان دوطرفهٔ رفلکس‌های تاندونی عمقی و آتاکسی

و

فقدان ضعف اندام

و

الگوی بیماری تک‌مرحله‌ای و وجود فاصلهٔ ۱۲ ساعته تا ۲۸ روزه بین آغاز ضعف و اوج ضعف و متعاقباً رسیدن به کفهٔ بالینی

و

انفکاک سلولی- آلبومینی (افزایش پروتئین CSF به رقمی بالاتر از میزان طبیعی آزمایشگاه و شمارش کل گلبول سفید CSF کمتر از ۵۰ سلول در هر میکرولیتر)

و

نتیجهٔ بررسی هدایت عصبی، طبیعی بوده یا فقط درگیری عصب‌های حسی را نشان می‌دهند

و

هیچ‌گونه تغییر در سطح هشیاری یا عدم وجود نشانه‌های مسیر قشری- نخاعی

و

عدم وجود تشخیص دیگری برای ضعف

سطح ۲ قطعیت تشخیصی

اُفتالموپارزی دوطرفه و کاهش یا فقدان دوطرفهٔ رفلکس‌های تاندونی عمقی و آتاکسی

و

فقدان ضعف اندام

و

الگوی بیماری تک‌مرحله‌ای و وجود فاصلهٔ ۱۲ ساعته تا ۲۸ روزه بین آغاز ضعف و اوج ضعف و متعاقباً رسیدن به کفهٔ بالینی

و

شمارش کل گلبول سفید CSF کمتر از ۵۰ سلول در هر میکرولیتر (با یا بدون افزایش پروتئین CSF به رقمی بالاتر از میزان طبیعی آزمایشگاه)

و

نتیجهٔ بررسی هدایت عصبی، طبیعی بوده یا فقط درگیری عصب‌های حسی را نشان می‌دهند

و

هیچ‌گونه تغییر در سطح هشیاری یا عدم‌وجود نشانه‌های مسیر قشری- نخاعی

و

عدم وجود تشخیص دیگری برای ضعف

سطح ۳ قطعیت تشخیصی

اُفتالموپارزی دوطرفه و کاهش یا فقدان دوطرفهٔ رفلکس‌های تاندونی عمقی و آتاکسی

و

فقدان ضعف اندام

و

الگوی بیماری تک‌مرحله‌ای و وجود فاصلهٔ ۱۲ ساعته تا ۲۸ روزه بین آغاز ضعف و اوج ضعف و متعاقباً رسیدن به کفهٔ بالینی

و

هیچ‌گونه تغییر در سطح هشیاری یا عدم وجود نشانه‌های مسیر قشری- نخاعی

و

عدم وجود تشخیص دیگری برای ضعف

علامت اختصاری: CSF، مایع مغزی- نخاعی.

درمان سندرم گیلن- باره

در اکثریت قریب به‌اتفاق بیماران دچار GBS، درمان باید حتی‌الامکان به‌محض تشخیص آغاز شود. در این میان، حتی یک روز هم حایز اهمیت است؛ حدود ۲ هفته پس از بروز نخستین علایم حرکتی، مشخص نیست که آیا درمان ایمونولوژیک همچنان اثربخش خواهد بود یا خیر. اگر بیمار به مرحلهٔ کفه رسیده باشد، آنگاه دیگر درمان احتمالاً توصیه نمی‌شود، مگر آنکه بیمار دچار ضعف حرکتی شدید بوده و پزشک نتواند احتمال پابرجا ماندن حملهٔ ایمونولوژیک را رد کند. می‌توان ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg) با دوز بالا یا پلاسمافرز را آغاز کرد، زیرا اثربخشی آنها برای GBS تیپیک، یکسان است. ترکیبی از این دو درمان، فایدهٔ قابل‌ملاحظهٔ بیشتری در مقایسه با هر یک از آنها به‌تنهایی ندارد. IVIg به‌دلیل سهولت تجویز و گزارش‌های موجود دربارهٔ بی‌خطر بودن آن، اغلب به‌عنوان درمان ابتدایی انتخاب می‌شود. داده‌هایی تأیید نشده نیز حکایت از آن دارند که در واریانت‌های AMAN و MFS از GBS، ممکن است IVIg بهتر از تعویض پلاسما (PE) باشد. IVIg به‌صورت پنج انفوزیون روزانه تا دوز کلی ۲ گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز می‌شود. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد اتوآنتی‌بادی‌های GBS توسط آنتی‌بادی‌های آنتی‌ایدیوتیپیک موجود در فرآورده‌های IVIg، خنثی می‌شوند، و احتمالاً همین امر تأثیر درمانی آن را توجیه می‌کند. یک دوره پلاسمافرز معمولاً شامل تعویض پلاسما با حجم تقریبی ۵۰-۴۰ میلی‌لیتر به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، چهار تا پنج نوبت در هفته است. نتایج فراتحلیل‌های به‌عمل آمده بر روی کارآزمایی‌های بالینی تصادفی نشان می‌دهند که درمان، نیاز به تهویهٔ مکانیکی را حدود ۵۰ درصد کاهش داده (در تعویض پلاسما، این رقم را از ۲۷ درصد به ۱۴ درصد می‌رساند) و احتمال بهبود کامل پس از ۱ سال را افزایش می‌دهد (از ۵۵ درصد به ۶۸ درصد). بهبود عملکردی قابل‌ملاحظه، ممکن است در انتهای هفتهٔ نخست درمان رخ داده و یا ممکن است تا چندین هفته به‌تأخیر افتد. عدم بهبود چشمگیر پس از یک دوره تجویز IVIg یا تعویض پلاسما، دلیلی بر درمان بیمار با روش دیگر محسوب نمی‌شود. مع‌هذا، گهگاه بیمارانی دیده می‌شوند که در ابتدای سیر GBS درمان شده و بهبود می‌یابند، ولی بیماری آنها ظرف مدت ۱ ماه عود می‌کند. درمان مجدد کوتاه‌مدت با همان درمان قبلی، معمولاً در چنین مواردی مفید واقع می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها در درمان GBS اثربخش نیستند. گهگاه بیماران دچار شکل‌های بسیار خفیفی از GBS، به‌ویژه بیمارانی که به‌نظر می‌رسد در هنگام مراجعه، به مرحلهٔ کفه رسیده‌اند را می‌توان به‌صورت محافظه‌کارانه و بدون تجویز IVIg یا تعویض پلاسما درمان کرد.

در مرحلهٔ تشدید GBS، اکثر بیماران به پایش در واحد مراقبت‌های ویژه نیاز داشته و لازم است توجه ویژه‌ای به موارد زیر مبذول گردد: ظرفیت حیاتی، ریتم قلبی، فشار خون، تغذیه، پیشگیری از ترومبوز ورید عمقی، وضعیت قلبی- عروقی، در نظر داشتن تراکئوتومی به‌صورت زودهنگام (پس از ۲ هفته لوله‌گذاری)، و فیزیوتراپی قفسهٔ سینه. همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، حدود ۳۰ درصد بیماران دچار GBS، به تهویهٔ کمکی (گاهی برای مدت زمانی طولانی- چندین هفته یا حتی بیشتر) نیاز خواهند داشت. از دیگر نکات مهم می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: برگرداندن مکرر بیمار و مراقبت مستمر از پوست، نرمش‌های روزانه در محدودهٔ حرکت جهت پیشگیری از انقباضات مفصلی، و اطمینان‌بخشی روزانه به چشم‌انداز عموماً مطلوب بهبود.

پیش‌آگهی و بهبود

حدود ۸۵ درصد بیماران مبتلا به GBS ظرف مدت چند ماه تا یک سال، بهبود عملکردی کامل را تجربه می‌کنند، هرچند یافته‌های خفیف در معاینه (مانند فقدان رفلکس) ممکن است پابرجا باقی بمانند، و بیماران اغلب از تداوم علایم و از جمله خستگی شکایت دارند. میزان مرگ و میر در مراکز آرمانی، کمتر از ۵ درصد است؛ مرگ معمولاً در اثر عوارض ریوی ثانویه رخ می‌دهد. چشم‌انداز بیماری در بیماران دچار آسیب آکسونی حسی و حرکتی پروگزیمال شدید، بدترین چشم‌انداز است. این نوع آسیب آکسونی می‌تواند ماهیتی اولیه یا

ثانویه داشته باشد (به مبحث «پاتوفیزیولوژی» در سطرهای قبل رجوع کنید)، ولی در هر صورت، نوسازی موفقیت‌آمیز آکسون امکان‌ناپذیر خواهد بود. از عوامل دیگری که سبب بدتر شدن چشم‌انداز بهبود می‌شوند، می‌توان به عوامل زیر اشاره کرد: سن بالا، حملهٔ شدید یا برق‌آسا، و تأخیر در آغاز درمان. بین ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران دچار GBS، یک یا چند عود دیررس را تجربه خواهند کرد؛ این گونه بیماران در آن هنگام تحت عنوان پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن (CIDP) طبقه‌بندی خواهند شد.

پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن

وجه افتراق CIDP از GBS، سیر مزمن آن است. این نوروپاتی از سایر جهات، بسیاری از ویژگی‌های شکل میلین‌زدای GBS را دارد، از جمله افزایش سطوح پروتئین CSF و یافته‌های EDx میلین‌زدایی اکتسابی. اکثر موارد در بزرگسالان رخ می‌دهند، و مردان اندکی بیشتر از زنان مبتلا می‌گردند. میزان بروز CIDP کمتر از GBS بوده، ولی به‌دلیل سیر طولانی‌تر آن، میزان شیوع آن بالاتر است.

تظاهرات بالینی شروع بیماری معمولاً تدریجی و ظرف مدت چند ماه یا حتی بیشتر است، ولی در مواردی معدود، حملهٔ ابتدایی را نمی‌توان از حملهٔ GBS افتراق داد. شکل آغاز حاد CIDP را باید هنگامی مد نظر قرار داد که GBS ظرف مدت بیش از ۹ هفته پس از آغاز، بدتر شود یا آنکه حداقل سه نوبت عود کند. در اکثر موارد، علایم هم حرکتی و هم حسی هستند. ضعف اندام‌ها معمولاً متقارن بوده، ولی در واریانت نوروپاتی حسی و حرکتی میلین‌زدای اکتسابی چندکانونی (MADSAM) (سندرم لوئیس– سامنر) که در آن عصب‌های محیطی متمایز درگیر هستند، می‌تواند کاملاً نامتقارن باشد. البته تفاوت‌های فاحشی میان بیماران مختلف وجود دارند. برخی بیماران، سیر پیشروندهٔ مزمنی را تجربه می‌کنند، درحالی‌که سایر بیماران که معمولاً بیماران جوان‌تر را شامل می‌شوند، دارای سیر عود و فروکش هستند. برخی بیماران فقط یافته‌های حرکتی دارند، و درصد اندکی با سندرم نسبتاً خالصی از آتاکسی حسی مراجعه می‌نمایند. لرزش در قریب به ۱۰ درصد از بیماران رخ داده و ممکن است در طول دوره‌های بهبود یا تشدید تحت‌حاد، بارز شود. درصد اندکی از بیماران دارای یافته‌های عصب جمجمه‌ای و از جمله اُفتالموپلژی خارجی هستند. CIDP معمولاً با درمان و با گذشت زمان، تقلیل می‌یابد؛ نتیجهٔ حاصله آن است که با گذشت سالیان متمادی از آغاز بیماری، حدود ۷۵ درصد بیماران دارای وضعیت عملکردی منطقی هستند. مرگ ناشی از CIDP ناشایع است.

تشخیص تشخیص برپایهٔ یافته‌های مشخصهٔ بالینی، CSF، و الکتروفیزیولوژیک استوار است. CSF معمولاً فاقد سلول بوده و سطح پروتئین آن افزایش می‌یابد (گاهی تا چندین برابر میزان طبیعی). در اینجا نیز همانند GBS، پزشک در صورت وجود پلئوسیتوز CSF باید به‌فکر عفونت HIV، لوکمی یا لنفوم، و نوروسارکوئیدوز باشد. ویژگی‌های اصلی در یافته‌های EDx، عبارت‌اند از: درجات متغیری از کاهش سرعت هدایت، افزایش مدت زمان تأخیر دیستال، پراکندگی دیستال و زمانی CMAPها، و مسدود شدن هدایت. به‌طور اخص، مسدود شدن هدایت یک نشانهٔ خاص برای فرآیند میلین‌زدایی اکتسابی به‌شمار می‌رود. در بیش از ۵۰ درصد از بیماران، شواهد از بین رفتن آکسون، احتمالاً ثانویه به میلین‌زدایی، وجود دارد. برای جستجوی گاموپاتی تک‌دودمانی و بیماری‌های همراه با آن، انجام الکتروفورز پروتئین سرم همراه با تثبیت ایمونولوژیکی توصیه می‌شود (به مبحث «گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص» در ادامه رجوع کنید). منطق حکم می‌کند که در تمامی بیماران مشکوک به CIDP، واسکولیت، بیماری عروقی کلاژن (به‌ویژه SLE)، هپاتیت مزمن، عفونت HIV، آمیلوئیدوز، و دیابت قندی رد شوند. از سایر بیماری‌های همراه می‌توان به بیماری التهابی روده و لنفوم اشاره کرد.

روند بیماریزایی اگرچه شواهدی از فعال‌شدن دستگاه ایمنی در CIDP وجود دارد، سازوکارهای دقیق بیماریزایی ناشناخته هستند. در بیوپسی معمولاً التهاب مختصر و تغییرات پیازی– شکل (لایه‌های روی‌هم افتادهٔ زوائد کوتاه‌شدهٔ سلول‌های شوان که آکسون را احاطه می‌کنند) مشاهده می‌گردند که از میلین‌زدایی مکرر و میلین‌سازی مجدد ناشی می‌شوند (شکل ۱–۴٦٠). پاسخ به درمان نشان می‌دهد که CIDP، با واسطهٔ ایمنی ایجاد می‌شود؛ CIDP به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهد، درحالی‌که GBS به آنها پاسخی نمی‌دهد. انتقال نافعال میلین‌زدایی به حیوانات

آزمایشگاهی، با استفاده از IgG خالص‌شدهٔ سرم برخی بیماران مبتلا به CIDP صورت گرفته است، که همین امر، روند بیماریزایی خود- ایمنی هومورال را تأیید می‌کند. در اقلیتی از بیماران، آنتی‌بادی‌های سرمی علیه P0، پروتئین P2 میلین، PMP22، یا نوروفاسین یافت می‌گردد. دیگر نکتهٔ جالب آن است که در هنگام حذف ژنتیکی نوعی مولکول ایمنی هم- تحریکی به‌نام B7-2 (CD86)، نوعی بیماری شبیه به CIDP در موش‌های دیابتی غیر چاق (NOD) ایجاد گردیده است؛ همین امر نشان می‌دهد که CIDP می‌تواند در اثر تغییر روند برانگیختگی سلول‌های T توسط سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن ایجاد شود.

حدود ۲۵ درصد بیماران دچار علایم بالینی CIDP، به نوعی گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص (MGUS) نیز مبتلا هستند. مواردی از بیماری که با کاپای IgG یا IgA تک‌دودمانی همراه است، معمولاً به همان خوبی موارد فاقد گاموپاتی تک‌دودمانی، به درمان پاسخ می‌دهند. بیماران دچار گاموپاتی تک‌دودمانی IgM و آنتی‌بادی‌های ضد گلیکوپروتئین همراه با میلین (MAG)، به نوعی پلی‌نوروپاتی متمایز مبتلا بوده، معمولاً یافته‌های حسی بیشتر و سیر طولانی‌تر داشته، و معمولاً پاسخ کمتری به درمان نشان می‌دهند.

درمان پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن

اکثر متخصصان، درمان CIDP را هنگامی آغاز می‌کنند که پیشرفت آن سریع بوده یا آنکه راه‌رفتن بیمار، مختل شده باشد. اگر اختلال، خفیف باشد، درمان می‌تواند به‌صورت تحت‌نظر گرفتن بیمار و انتظار برای بهبود خودبخود باشد. نتایج مطالعات شاهددار نشان داده‌اند که IVIg با دوز بالا، تعویض پلاسما، و گلوکوکورتیکوئیدها همگی اثربخشی بیشتری در مقایسه با دارونما دارند. درمان ابتدایی معمولاً با IVIg بوده، که به‌صورت ۲/۰ گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دوزهای منقسم و ظرف مدت ۵-۲ روز تجویز می‌شود؛ قبل از آنکه نتیجه بگیریم درمان بیمار با شکست مواجه شده است، لازم است سه دورهٔ درمان یک‌ماهه صورت گیرد. اگر بیمار به این درمان پاسخ دهد، فواصل انفوزیون را می‌توان به‌تدریج افزایش داد یا دوز دارو را کاهش داد (برای مثال، ماهانه ۱ گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن). تعویض پلاسما، که به‌نظر می‌رسد به‌اندازهٔ IVIg اثربخش باشد، به‌صورت دو تا سه درمان در هفته و به‌مدت ۶ هفته آغاز می‌گردد؛ درمان مجدد به‌صورت دوره‌ای نیز ممکن است ضرورت یابد. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها (روزانه ۸۰-۶۰ میلی‌گرم پردنیزون خوراکی به‌مدت ۲-۱ ماه)، و سپس کاهش تدریجی دوز به‌میزان ۱۰ میلی‌گرم در ماه بسته به میزان تحمل بیمار، یک گزینهٔ دیگر است، ولی عوارض جانبی بلندمدت مانند از بین رفتن املاح معدنی استخوان، خونریزی گوارشی، و تغییرات شبیه به کوشینگ، دردسرساز هستند. تا یک سوم بیماران دچار CIDP، پاسخی کافی به درمان ابتدایی انتخاب شده نشان نمی‌دهند. در بیمارانی که پاسخی به درمان با IVIg، تعویض پلاسما، و گلوکوکورتیکوئیدها نشان نمی‌دهند، درمان با ترکیبات سرکوب‌کنندهٔ دستگاه ایمنی مانند آزاتیوپرین، متوترکسات، سیکلوسپورین، و سیکلوفسفامید، خواه به‌تنهایی و خواه به‌صورت درمان کمکی ممکن است مفید واقع گردد. تجربیات اولیه با آنتی- CD20 (ریتوکسیماب) نیز امیدهایی را در دل پژوهشگران ایجاد کرده است. البته استفاده از این درمان‌ها، مستلزم ارزیابی مجدد و دوره‌ای خطرات و فواید آنها است. در بیماران مبتلا به نوروپاتی شبیه به CIDP که پاسخی به درمان نشان نمی‌دهند، ارزیابی بیمار از نظر ابتلا به سندرم POEMS (پلی‌نوروپاتی، اُرگانومگالی، اندوکرینوپاتی، گاموپاتی تک‌دودمانی، تغییرات پوستی؛ ادامهٔ مطلب را ببینید) مهم است.

نوروپاتی حرکتی چندکانونی

نوروپاتی حرکتی چند- کانونی (MMN) نوعی نوروپاتی متمایز ولی ناشایع است که به‌صورت نوعی آتروفی و ضعف حرکتی با پیشرفت آهسته و آتروفی تظاهر می‌کند که ظرف مدت چند سال در حوزهٔ توزیع برخی تنه‌های عصبی خاص ایجاد می‌شود، و با نقاطی از انسداد هدایت حرکتی کانونی پایدار در همان تنه‌های عصبی همراه است. رشته‌های حسی نسبتاً سالم می‌مانند. درگیری اندام‌های فوقانی شایع‌تر از درگیری اندام‌های

فوقانی است، و بیش از ۷۵ درصد تمامی بیماران، مذکر هستند. برخی موارد، با شکل‌های نورون حرکتی تحتانی از اسکلروز جانبی آمیوتروفیک به اشتباه گرفته می‌شوند (فصل ۴۵۲). کمتر از ۵۰ درصد بیماران، با عیارهای بالایی از آنتی‌بادی IgM چنددودمانی علیه گانگلیوزید GM1 مراجعه می‌کنند. البته هنوز مشخص نیست که این یافته چه ارتباطی با کانون‌های متمایز انسداد هدایت حرکتی پایدار دارد، ولی غلظت‌های بالای گانگلیوزیدهای GM1، از اجزای طبیعی گره‌های رانویه در رشته‌های عصب محیطی به‌شمار می‌روند. در آسیب‌شناسی، میلین‌زدایی و تغییرات التهابی خفیف در محل مسدود شدن هدایت مشاهده می‌شود.

اکثر بیماران مبتلا به MMN، به IVIg با دوز بالا (با دوزهایی مشابه با دوزهای مورد استفاده در CIDP، سطرهای قبلی) پاسخ می‌دهند؛ درمان مجدد دوره‌ای (معمولاً حداقل ماهی یک‌بار) برای حفظ اثرات مفید الزامی است. برخی بیماران مقاوم به درمان، به ریتوکسیماب یا سیکلوفسفامید پاسخ داده‌اند. گلوکوکورتیکوئیدها و تعویض پلاسما اثربخش نیستند.

نوروپاتی‌های همراه با گاموپاتی تک‌دودمانی

میلوم متعدد

پلی‌نوروپاتی آشکار به‌لحاظ بالینی، در قریب به ۵ درصد از بیماران دچار نوع شایع میلوم متعدد که به‌صورت ضایعات استخوانی استئوپروتیک منتشر یا لیتیک تظاهر می‌کند، رخ می‌دهد. این نوروپاتی‌ها، حسی- حرکتی بوده، و معمولاً خفیف و با سرعت پیشرفت آهسته هستند، ولی ممکن است شدید بوده، و معمولاً با سرکوب موفقیت‌آمیز میلوم مربوطه نیز بهبود نمی‌یابند. در اکثر موارد، یافته‌های EDx و آسیب‌شناسی با فرآیند اضمحلال آکسونی مطابقت دارند.

در نقطهٔ مقابل، میلوم همراه با ویژگی‌های استئواسکلروتیک، اگرچه تنها ۳ درصد کل میلوم‌ها را تشکیل می‌دهد، در نیمی از موارد با پلی‌نوروپاتی همراه است. این نوروپاتی‌ها، که ممکن است به‌همراه پلاسموسیتوم منفرد نیز رخ دهند، به پنج دلیل زیر، متمایز هستند: (۱) معمولاً ماهیتی میلین‌زدا داشته و شبیه به CIDP هستند؛ (۲) اغلب به پرتودرمانی یا برداشتن ضایعهٔ اولیه پاسخ می‌دهند؛ (۳) با پروتئین‌های تک‌دودمانی مختلف و زنجیره‌های سبک (تقریباً همیشه لاندا در مقایسه با نوع لیتیک میلوم متعدد که در آن عمدتاً کاپا هستند) همراه می‌باشند؛ (۴) معمولاً نسبت به درمان‌های استاندارد CIDP مقاوم هستند؛ و (۵) ممکن است در ارتباط به سایر یافته‌های سیستمیک و از جمله ضخیم شدن پوست، هیپرپیگمانتاسیون، پُرمویی، اُرگانومگالی، اندوکرینوپاتی، آنازارک، و چماقی‌شدن انگشتان رخ دهند. اینها همان علایم سندرم POEMS هستند (پلی‌نوروپاتی، اُرگانومگالی، اندوکرینوپاتی، گاموپاتی تک‌دودمانی، و تغییرات پوستی). سطوح سرمی عامل رشد اندوتلیومی عروقی (VEGF) افزایش یافته، و پژوهشگران معتقدند این عامل، نقشی بیماریزا را در ایجاد این سندرم ایفا می‌کند. بهترین روش درمان نوروپاتی حاصله، همانا درمان میلوم استئواسکلروتیک با استفاده از عمل جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، یا پیوند سلول بنیادی خون محیطی اتولوگ است.

نوروپاتی‌ها در سایر بیماری‌های سیستمیک همراه با گاموپاتی و از جمله ماکروگلوبولینمی والدِنشتروم، آمیلوئیدوز سیستمیک اولیه، و حالات کرایوگلبولینمی (کرایوگلبولینمی اساسی مختلط، برخی موارد هپاتیت C) نیز دیده می‌شوند.

گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص

پلی‌نوروپاتی‌های مزمنی که به‌همراه MGUS رخ می‌دهند، معمولاً با ایزوتیپ‌های ایمونوگلبولین IgG، IgA و IgM همراه هستند. اکثر بیماران با علایم حسی منفرد در بخش‌های دیستال اندام خود مراجعه کرده و دارای علایم EDx نوعی پلی‌نوروپاتی حسی آکسونی یا حسی- حرکتی هستند. این بیماری از سایر جهات شبیه به پلی‌نوروپاتی حسی نهان‌زاد بوده، و MGUS ممکن است فقط به‌صورت هم‌زمان رخ داده باشد. بیماران مبتلا معمولاً به درمان‌های ایمونولوژیکی که با هدف کاهش غلظت پروتئین تک‌دودمانی مربوطه طراحی شده‌اند، پاسخ نمی‌دهند. مع‌هذا، برخی بیماران با ضعف عمومی و اختلال حسی و نتایج EDx غیرقابل افتراق از CIDP بدون گاموپاتی تک‌دودمانی مراجعه می‌کنند (به مبحث «پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن» در سطرهای قبل رجوع کنید)، و پاسخ آنها به ترکیبات سرکوب‌کنندهٔ دستگاه ایمنی نیز مشابه است. یک استثنا در این میان، سندرم گاموپاتی تک‌دودمانی زنجیرهٔ کاپای IgM است که با نوروپاتی مواج، طولانی‌مدت، و گاهی حسی ایستا همراه بوده و در اغلب موارد لرزش و آتاکسی

حسی نیز در آن ایجاد می‌شود. اکثر بیماران، مذکر بوده و سن بالای ۵۰ سال دارند. در اکثریت بیماران، ایمونوگلوبولین IgM تک‌دودمانی مربوطه به یکی از اجزای تشکیل دهندهٔ عصب محیطی طبیعی به‌نام MAG متصل می‌شود که در نواحی اطراف‌گرهی سلول‌های شوان یافت می‌گردد. به‌نظر می‌رسد این اتصال، برای نوعی اپی‌توپ پلی‌ساکاریدی که در سایر گلیکوپروتئین‌های میلین عصب محیطی طبیعی (یعنی P0 و PMP22) و نیز در سایر گلیکواسفنگولیپیدهای مرتبط با عصب طبیعی یافت می‌شود، اختصاصی باشد (شکل ۱-۴٦۰). در مواردی که MAG آنها مثبت است، پاراپروتئین IgM در غلاف میلین بیماران مبتلا وجود داشته و سبب افزایش فاصلهٔ بین تیغه‌های میلین شده و در نتیجه الگوی فراساختاری متمایزی را پدید می‌آورد. میلین‌زدایی و میلین‌سازی مجدد، شاه‌علامت‌های این ضایعات بوده، ولی از بین رفتن آکسون با گذشت زمان رخ می‌دهد. این پلی‌نوروپاتی‌های ضد MAG، معمولاً نسبت به درمان‌های ایمونولوژیکی مقاوم هستند. در درصد اندکی از بیماران (۳۰ درصد پس از گذشت ۱۰ سال)، MGUS با گذشت زمان به بیماری‌های کاملاً بدخیم مانند میلوم متعدد یا لنفوم تبدیل خواهد شد.

نوروپاتی واسکولیتی

درگیری عصب محیطی در پلی‌آرتریت نودوزا (PAN) شایع بوده، و در نیمی از تمامی موارد بالینی و در ۱۰۰ درصد موارد در بررسی‌های کالبدشکافی دیده می‌شود (فصل ۳۸۵). در این میان، شایع‌ترین الگو عبارت است از نوروپاتی حسی- حرکتی چند- کانونی یا نامتقارن (منونوروپاتی مولتیپلکس) ناشی از ضایعات ایسکمیک ریشه‌ها و تنه‌های عصبی؛ مع‌هذا، برخی موارد نوروپاتی واسکولیتی به‌صورت پلی‌نوروپاتی حسی- حرکتی متقارن دیستال تظاهر می‌کنند. علایم نوروپاتی، یک شکایت اولیهٔ مشترک در بیماران مبتلا به PAN هستند. یافته‌های EDx، همان یافته‌های مربوط به فرآیند آکسونی هستند. در PAN، شریان‌های کوچک تا متوسط وازا نِرووُروم، به‌ویژه در عروق اپی‌نورال مبتلا می‌شوند و در نتیجه نوعی نوروپاتی ایسکمیک گسترده ایجاد می‌گردد. میزان شیوع نوروپاتی در آنژئیت آلرژیک و گرانولوماتوز (سندرم چرگ- استراوس [CSS])، بالا است.

هنگامی که منونوروپاتی مولتیپلکس تحت‌حاد یا مزمن به‌همراه علایم سرشتی (تب، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، کاهش انرژی، کسالت، دردهای غیر اختصاصی) رخ می‌دهد، باید همواره واسکولیت سیستمیک را مد نظر داشت. در هنگام شک به نوروپاتی واسکولیتی، تشخیص با ترکیبی از بیوپسی از عصب و عضله با استفاده از تکنیک‌های برش متوالی[1] یا جا انداختن متوالی[2] صورت می‌پذیرد.

حدود یک‌سوم از موارد نوروپاتی واسکولیتی که با انجام بیوپسی به‌اثبات رسیده‌اند، «غیر سیستمیک» هستند، زیرا به‌نظر می‌رسد واسکولیت مربوطه فقط عصب‌های محیطی را مبتلا ساخته باشد. علایم سرشتی وجود نداشته، و سیر بیماری بیش از سیر PAN، مواج است. سرعت رسوب گلبول‌های قرمز ممکن است افزایش یابد، ولی سایر تست‌های مربوط به بیماری‌های سیستمیک منفی هستند. با این حال، احتمال درگیری بی‌سر و صدای اعضای دیگر وجود داشته، و واسکولیت اغلب در عضله‌ای که به‌طور همزمان با عصب، بیوپسی شده باشد یافت می‌گردد.

نوروپاتی واسکولیتی ممکن است به‌عنوان بخشی از سندرم واسکولیت که در سیر سایر اختلالات بافت همبند رخ می‌دهد نیز مشاهده گردد (فصل ۳۸۵). شایع‌ترین این اختلالات، آرتریت روماتوئید است، ولی نوروپاتی ایسکمیک ناشی از درگیری وازا نرُووروم ممکن است در کرایوگلوبولینمی مختلط، سندرم شوگرن، گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژئیت (گرانولوماتوز وگنر)، آنژئیت ناشی از افزایش حساسیت، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، و اسکلروز سیستمیک پیشرونده نیز رخ دهد.

برخی از واسکولیت‌ها با آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCAها) همراه هستند، که به‌نوبهٔ خود تحت عنوان سیتوپلاسمی (cANCA) یا دور- هسته‌ای (pANCA) تقسیم‌بندی می‌گردند. cANCAها علیه پروتئیناز ۳ (PR3) تولید می‌شوند، درحالی‌که pANCAها، میلوپراکسیداز (MPO) را هدف قرار می‌دهند. PR3/cANCAها در گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژئیت (گرانولوماتوز وگنر) دیده می‌شوند، درحالی‌که MPO/pANCAها، معمولاً در پلی‌آنژئیت میکروسکوپی، CSS، و با شیوع کمتر در PAN مشاهده می‌گردند. لازم به ذکر است که MPO/pANCA در واسکولیت ناشی از ماینوسیکلین نیز یافت شده است.

1. Serial section technique
2. Skip-serial technique

درمان این نوروپاتی‌ها، و از جمله نوروپاتی واسکولیتی «غیر سیستمیک»، شامل درمان بیماری زمینه‌ای و تجویز سیکلوفسفامید و گلوکوکورتیکوئیدها به‌صورت تهاجمی است. استفاده از این ترکیبات سرکوب‌کنندهٔ دستگاه ایمنی سبب بهبود قابل‌ملاحظهٔ نتایج شده، و امروزه میزان بقای ۵ ساله به بیش از ۸۰ درصد رسیده است. نتایج کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند که اثربخشی ترکیب ریتوکسیماب و گلوکوکورتیکوئیدها، کمتر از اثربخشی سیکلوفسفامید و گلوکوکورتیکوئیدها نیست. بنابراین، درمان ترکیبی با گلوکوکورتیکوئیدها و ریتوکسیماب، **امروزه بیش از پیش به‌عنوان درمان اولیهٔ استاندارد توصیه** می‌شود (به‌ویژه برای واسکولیت ناشی از ANCA).

نوروپاتی پارانئوپلاستیک ضد Hu (فصل ۱۲۲)

این اختلال با واسطهٔ ایمنی ناشایع، به‌صورت نوعی نورونوپاتی حسی تظاهر می‌کند (یعنی آسیب انتخابی به جسم عصب حسی در گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی). شروع بیماری اغلب نامتقارن همراه با دیس‌استزی و اختلال حسی در اندام‌ها است که با گذشت مدت زمان کوتاهی پیشرفت کرده و تمامی اندام‌ها، تنه، و صورت را درگیر می‌سازد. آتاکسی حسی قابل‌ملاحظه، اتتوز کاذب، و عدم توانایی راه‌رفتن، ایستادن، یا حتی نشستن بدون تکیه دادن، از علایم شایع بوده و ثانویه به آوران‌زدایی[1] گسترده هستند. نورونوپاتی حسی تحت‌حاد، ممکن است نهان‌زاد باشد، ولی بیش از نیمی از موارد، پارانئوپلاستیک بوده و عمدتاً ناشی از سرطان ریه و شایع‌تر از همه سرطان سلول کوچک ریه (SCLC) هستند. تشخیص SCLC زمینه‌ای مستلزم آن است که پزشک این ارتباط را در ذهن داشته باشد، و در اغلب موارد باید اسکن PET (توموگرافی با گسیل پوزیترون) از تومور انجام گیرد. آنتی‌ژن‌های هدف، خانواده‌ای از پروتئین‌های متصل‌شونده به RNA (شامل HuD، HuC و Hel-N1) هستند که در بافت‌های طبیعی، تنها در نورون‌ها وجود دارند. همین پروتئین‌ها معمولاً در SCLC نیز یافت می‌شوند، که در برخی بیماران سبب برانگیختن نوعی پاسخ ایمنی می‌گردند که وجه مشخصهٔ آن عبارت است از وجود آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T سیتوتوکسیک که دارای واکنش متقاطع با پروتئین‌های Hu نورون‌های گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی بوده و سبب تخریب نورونی با واسطهٔ ایمنی می‌شوند. نوعی انسفالومیلیت نیز ممکن است با این نورونوپاتی حسی همراه باشد، و احتمالاً روند بیماریزایی یکسانی دارد. علایم نورولوژیک معمولاً حداکثر ۶ ماه قبل از تشخیص SCLC ایجاد می‌شوند. این نورونوپاتی حسی، سیری چند هفته‌ای یا چند ماهه داشته و سپس به‌حالت تثبیت‌شده درمی‌آید، و سبب ایجاد کم‌توانی در بیمار مبتلا می‌شود. اکثر موارد، به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، IVIg، تعویض پلاسما، یا داروهای سرکوب‌کنندهٔ دستگاه ایمنی پاسخ نمی‌دهند.

1. Deafferentation

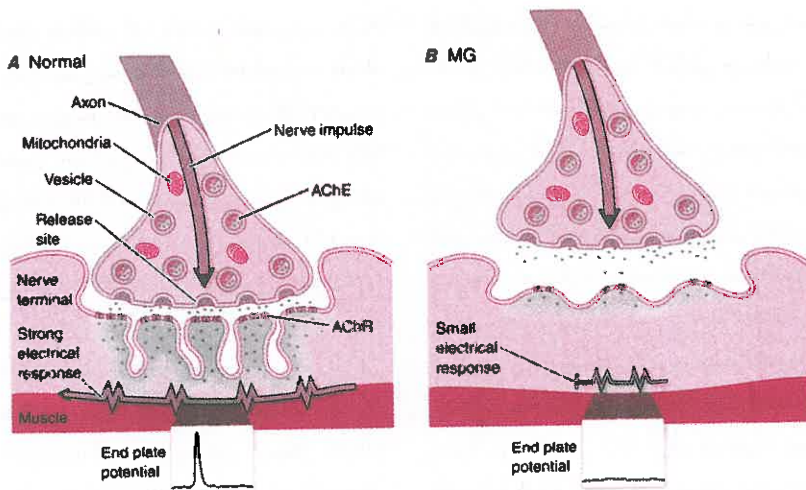
۴۶۱ میاستنی گراو و سایر بیماری‌های پیوستگاه عصبی-عضلانی

Daniel B. Drachman, Anthony A. Amato

میاستنی گراو (MG) نوعی بیماری عصبی- عضلانی است که وجه مشخصهٔ آن ضعف و خستگی‌پذیری عضلات اسکلتی می‌باشد. اختلال زمینه‌ای، همانا کاهش تعداد گیرنده‌های استیل‌کولین (AChRها) قابل دسترس در پیوستگاه‌های عصبی- عضلانی به‌دلیل نوعی حملهٔ خود- ایمنی با واسطهٔ آنتی‌بادی است. درمانی که امروزه برای MG در دسترس است، بسیار اثربخش می‌باشد، هرچند که هنوز درمان قطعی اختصاصی برای آن ارائه نشده است.

پاتوفیزیولوژی

در پیوستگاه عصبی- عضلانی (شکل ۱-۴۶۱، ویدئوی ۱-۴۶۱)، استیل‌کولین (ACh) در پایانهٔ عصب حرکتی ساخته شده و در وزیکول‌ها (کوآنتا) ذخیره می‌گردد. هنگامی که پتانسیل عمل، طول عصب حرکتی را طی کرده و به پایانهٔ عصبی می‌رسد، Ach از ۱۵۰ تا ۲۰۰ وزیکول آزاد شده و با



شکل ۱- ۴۶۱ تصاویری از پیوستگاه‌های عصبی- عضلانی طبیعی (*A*) و میاستنیک (*B*). AChE، استیل‌کولین‌استراز. برای مطالعهٔ توصیفی از انتقال عصبی- عضلانی طبیعی، به متن رجوع کنید. در پیوستگاه میاستنی گراو (MG)، موارد زیر دیده می‌شود: یک پایانهٔ عصبی طبیعی؛ کاهش تعداد گیرنده‌های استیل‌کولین (AChRها) (نقطه‌نقطه)؛ چین‌های پس‌سیناپسی مسطح ساده‌شده؛ و افزایش فضای سیناپسی. ویدئوی ۱-۴۶۱ را نیز ببینید.

AChRهایی که تراکم بالایی در نوک چین‌های پس‌سیناپسی دارند، ترکیب می‌شود. AChR از پنج زیرواحد (2α، 1β، 1δ، و 1γ یا ε) تشکیل یافته که حول یک منفذ مرکزی آرایش یافته‌اند. هنگامی که ACh با جایگاه‌های اتصال در زیرواحدهای آلفای AChR ترکیب می‌شود، کانال موجود در AChR باز می‌شود و ورود سریع کاتیون‌ها و عمدتاً سدیم را امکان‌پذیر می‌سازد که سبب ایجاد دپلاریزاسیون در ناحیهٔ صفحهٔ انتهایی رشتهٔ عضلانی می‌گردد. اگر این دپلاریزاسیون به‌حد کافی قوی باشد، پتانسیل عملی را برمی‌انگیزاند که در امتداد رشتهٔ عضلانی انتشار می‌گردد و سبب انقباض عضله می‌شود. این فرآیند به سرعت و با هیدرولیز ACh توسط استیل‌کولین‌استراز (AChE)- که در داخل چین‌های سیناپسی وجود دارد- و نیز با انتشار ACh و دور شدن آن از گیرنده خاتمه می‌یابد.

نقص اصلی در MG، همانا کاهش تعداد AChRهای قابل دسترس در غشای عضلهٔ پس‌سیناپسی است. به‌علاوه، چین‌های پس‌سیناپسی مسطح شده یا «ساده‌تر» می‌شوند. این تغییرات سبب کاهش اثربخشی انتقال عصبی- عضلانی می‌شوند. بنابراین، اگرچه ACh به‌طور طبیعی آزاد می‌شود، ولی پتانسیل‌های پایان- صفحه‌ای مختصری را تولید می‌کند که ممکن است نتوانند پتانسیل‌های عمل عضله را برانگیزانند. عدم انتقال در پیوستگاه‌های عصبی- عضلانی پرشمار، سبب ایجاد ضعف در انقباض عضلات می‌شود.

میزان ACh آزاد شده به‌ازای هر تکانه، به‌طور طبیعی با فعالیت مکرر کاهش می‌یابد (و *تحلیل پیش‌سیناپسی* نامیده می‌شود). در بیمار دچار میاستنی، کاهش کارائی انتقال عصبی- عضلانی به همراه این تحلیل طبیعی، سبب فعال‌شدن تعداد کمتر و کمتری از رشته‌های عضلانی توسط تکانه‌های عصبی متوالی و در نتیجه افزایش ضعف یا ایجاد *خستگی میاستنیک* می‌شود. همین سازوکار، سبب پاسخ کاهش‌یابنده نسبت به تحریک عصبی مکرر در تست‌های تشخیصی الکترودیاگنوستیک نیز می‌گردد.

اختلالات عصبی- عضلانی موجود در MG، در اثر نوعی پاسخ خود- ایمنی ایجاد می‌شوند که با واسطهٔ آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد AChR رخ می‌دهد. آنتی‌بادی‌های ضد AChR با سه سازوکار متمایز زیر، سبب کاهش تعداد AChRهای قابل دسترس در پیوستگاه‌های عصبی- عضلانی می‌شوند: (۱) تسریع بازگردش AChRها از طریق سازوکاری که شامل ایجاد پیوندهای متقاطع و اندوسیتوز سریع گیرنده‌ها است؛ (۲) آسیب به غشای عضلانی پس‌سیناپسی که در اثر آنتی‌بادی و با مشارکت کمپلمان رخ می‌دهد؛ و (۳) مسدودشدن جایگاه فعال

AChR، یعنی همان جایگاهی که به‌طور طبیعی، به ACh متصل می‌شود. پاسخ ایمنی نسبت به کیناز مختص به عضله (MuSK)- نوعی پروتئین دخیل در تجمع AChRها در پیوستگاه‌های عصبی- عضلانی- نیز می‌تواند سبب ایجاد MG شود، زیرا کاهش تعداد AChRها به‌صورت تجربی نشان داده شده است. آنتی‌بادی ضد MuSK، در قریب به ۴۰ درصد بیماران فاقد آنتی‌بادی ضد AChR یافت می‌شود. درصد اندکی از بیمارانی که در سرمشان نه آنتی‌بادی ضد AChR و نه آنتی‌بادی ضد MuSK یافت نمی‌شود، دارای آنتی‌بادی‌هایی برعلیه پروتئین دیگری در پیوستگاه عصبی- عضلانی](به‌نام پروتئین شمارهٔ ۴ مرتبط با گیرندهٔ لیپوپروتئین کم‌چگال [lrp4]]) هستند که نقش مهمی در تجمع AChRها دارد. آنتی‌بادی‌های بیماریزا در این میان، IgG بوده و وابسته به سلول T هستند. بنابراین، راهبُردهای درمانی ایمونولوژیکی که سلول‌های T یاریگر یا سلول‌های B تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی را هدف قرار می‌دهند، در این بیماری با واسطهٔ آنتی‌بادی اثربخش هستند.

هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است که در MG، پاسخ خودایمنی مورد نظر چگونه آغاز و چگونه حفظ می‌شود، ولی به‌نظر می‌رسد که تیموس در این فرآیند نقشی را برعهده داشته باشد. تیموس در قریب به ۷۵ درصد بیماران دچار MG همراه با آنتی‌بادی ضد AChR، غیر طبیعی است؛ در قریب به ۶۵ درصد این بیماران، تیموس دچار «هیپرپلازی» بوده و مراکز زایای فعال در بررسی بافت‌شناختی در آن یافت می‌شود، هرچند که این تیموس هیپرپلاستیک الزاماً نباید بزرگ شده باشد. حدود ۱۰ درصد دیگر از بیماران نیز دچار تومورهای تیموس (تیموم) هستند. سلول‌های شبه عضله در داخل تیموس (سلول‌های میوئید) که AChRها را بر روی سطح خود عرضه می‌کنند، ممکن است به‌عنوان منبع اتوآنتی‌ژن عمل کرده و واکنش خودایمنی را در داخل غدهٔ تیموس برانگیزانند.

علایم بالینی

MG بیماری نادری نیست، و میزان شیوع آن حتی به ۷-۲ مورد در ۱۰۰۰۰ مورد می‌رسد؛ و افرادی در تمامی گروه‌های سنی را مبتلا می‌سازد، ولی اوج میزان بروز آن در زنان در دهه‌های سوم و چهارم زندگی، و در مردان در دهه‌های ششم و هفتم زندگی است. روی‌هم‌رفته، زنان بیش از مردان و با نسبت تقریبی ۳ به ۲ مبتلا می‌شوند. علایم اصلی عبارت‌اند از ضعف و *خستگی‌پذیری* عضلات. این ضعف در حین استفادهٔ مکرر یا آنکه در ساعات پایانی روز افزایش می‌یابد، و ممکن است به‌دنبال استراحت یا خوابیدن، بهبود یابد. سیر MG اغلب متغیر است. عود و فروکش ممکن است رخ دهد، به‌ویژه در حین چند سال نخست پس از آغاز بیماری. موارد فروکش نیز به‌ندرت کامل بوده یا دایمی هستند. عفونت‌های نامرتبط یا اختلالات سیستمیک می‌توانند سبب تشدید ضعف میاستنیک شده و ممکن است سبب ایجاد «بحران» شوند (ادامهٔ مطلب را ببینید).

توزیع ضعف عضلانی، اغلب الگوی مشخص دارد. عضلات جمجمه‌ای و به‌ویژه پلک‌ها و عضلات خارج‌چشمی معمولاً در اوایل سیر MG درگیر می‌شوند؛ دوبینی و افتادگی پلک، از شکایات شایع ابتدایی هستند. ضعف صورت سبب ایجاد حالت چهرهٔ درهم‌رفته در هنگامی می‌شود که بیمار تلاش می‌کند لبخند بزند. ضعف در جویدن، بیشتر پس از تلاش طولانی مدت (مانند جویدن گوشت) تظاهر می‌کند. تکلم ممکن است به‌دلیل ضعف کام، ماهیت تو- دماغی داشته و یا آنکه به‌دلیل ضعف زبان، کیفیتی دیس‌آرتریک و «خمیری» داشته باشد. اختلال در بلع ممکن است به‌دلیل ضعف کام، زبان، یا حلق ایجاد شده و سبب پس‌زده‌شدن مواد غذایی به‌داخل بینی یا آسپیراسیون مایعات یا مواد غذایی شود. ضعف بولبار به‌ویژه در MG دارای آنتی‌بادی ضد MuSK بارز است. در قریب به ۸۵ درصد بیماران، این ضعف به‌حالت منتشر درآمده و عضلات اندام‌ها را نیز درگیر می‌سازد. اگر ضعف، به‌مدت ۳ سال به عضلات خارج‌چشمی محدود باقی بماند، احتمال می‌رود که منتشر نشود، و اصطلاحاً گفته می‌شود که این بیماران دچار *MG چشمی* هستند. ضعف اندام‌ها در MG اغلب پروگزیمال بوده و می‌تواند نامتقارن باشد. به‌رغم ضعف عضلانی، رفلکس‌های تاندونی عمقی سالم باقی می‌مانند. اگر ضعف تنفس به‌قدری شدید شود که کمک تنفسی ضرورت یابد، اصطلاحاً گفته می‌شود که بیمار دچار *بحران* گردیده است.

تشخیص و ارزیابی

(جدول ۱-٤٦١) پزشک بر اساس ضعف و خستگی‌پذیری با توزیع تیپیک فوق‌الذکر، که بدون از بین رفتن رفلکس‌ها یا اختلال در حس یا سایر عملکردهای نورولوژیک می‌باشد، احتمال این تشخیص را مطرح می‌کند. پیش از آغاز درمان، این تشخیص مشکوک همواره باید به‌طور قطعی تأیید شود؛ این امر

جدول ۱-۴۶۱ تشخیص میاستنی گراو (MG)

شرح حال

دوبینی، افتادگی پلک، دیس‌آرتری، دیسفاژی، تنگی نفس

ضعف با توزیع مشخص: بخش پروگزیمال اندام‌ها، عضلات اکستانسور گردن، منتشر

نوسان و خستگی: تشدید با فعالیت تکراری، بهبود با استراحت

اثرات درمان‌های قبلی

معاینهٔ فیزیکی

افتادگی پلک، دوبینی

بررسی قدرت حرکتی: بررسی کمّی قدرت عضلانی

زمان دور کردن اندام فوقانی به‌سمت جلو (۵ دقیقه)

اندازه‌گیری ظرفیت حیاتی

عدم وجود سایر نشانه‌های نورولوژیک

تست‌های آزمایشگاهی

عیارسنجی رادیوایمونولوژیکی آنتی‌بادی ضد AChR: در MG، تقریباً ۸۵ درصد مثبت است؛ در MG چشمی، ۵۰ درصد؛ تشخیص قطعی در صورت مثبت بودن؛ نتیجهٔ منفی MG را رد نمی‌کند؛ حدود ۴۰ درصد بیماران فاقد آنتی‌بادی ضد AChR مبتلا به MG منتشر، دارای آنتی‌بادی‌های ضد MuSK هستند

تحریک مکرر عصب: کاهش بیش از ۱۵ درصد در فرکانس ۳ هرتز؛ بسیار محتمل

الکترومیوگرافی از رشتهٔ منفرد: مسدود شدگی و پرش، همراه با طبیعی بودن چگالی رشته‌ها؛ تأییدکننده است، ولی اختصاصی نیست

ادروفونیوم کلراید (تِنلون) ۲ میلی‌گرم + ۸ میلی‌گرم وریدی؛ اگر همواره مثبت باشد، تشخیص بسیار محتمل خواهد بود

برای MG چشمی یا جمجمه‌ای: ضایعات درون‌جمجمه‌ای را با استفاده از سی‌تی‌اسکن یا MRI رد کنید

علایم اختصاری: AChR، گیرندهٔ استیل کولین؛ MuSK، تیروزین کیناز مختص به عضله.

یک ضرورت است، زیرا: (۱) سایر بیماری‌های قابل‌درمان ممکن است شباهت بسیاری به MG داشته باشند، و (۲) درمان MG ممکن است مستلزم انجام عمل جراحی و مصرف طولانی‌مدت داروهایی با عوارض جانبی نامطلوب بالقوه باشد.

آنتی‌بادی‌های ضد AChR، MuSK یا lpr4

همان‌طور که پیش از این ذکر شد، آنتی‌بادی‌های ضد AChR، در سرم قریب به ۸۵ درصد کل بیماران میاستنیک ولی فقط در سرم حدود ۵۰ درصد از بیماران دچار ضعف محدود به عضلات چشمی یافت می‌شوند. وجود آنتی‌بادی‌های ضد AChR، عملاً وجه تشخیصی MG است، ولی تست منفی، این بیماری را رد نمی‌کند. سطح اندازه‌گیری شدهٔ آنتی‌بادی ضد AChR، ارتباط چندان مستقیمی با شدت MG در بیماران مختلف ندارد. مع‌هذا، در هر بیمار، کاهش سطح آنتی‌بادی متعاقب درمان، در اغلب موارد ارتباط مستقیمی با بهبود بالینی دارد، درحالی‌که افزایش سطح آن نیز ممکن است در موارد عود بیماری دیده شود. پژوهشگران دریافته‌اند که آنتی‌بادی‌های ضد MuSK، در قریب به ۴۰ درصد بیماران فاقد آنتی‌بادی ضد AChR مبتلا به MG منتشر وجود دارند، و وجود آنها یک تست تشخیصی مفید در این بیماری قلمداد می‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد MuSK به‌ندرت در بیمارانی که دارای آنتی‌بادی ضد AChR هستند و یا در بیماران دچار MG محدود به عضلات چشمی وجود دارند. این آنتی‌بادی‌ها ممکن است با تجمع AChRها در پیوستگاه‌های عصبی– عضلانی تداخل کنند، زیرا MuSK در اوایل دوران رشد و نمو، همین نقش را ایفا می‌کند. درصد اندکی از بیماران دچار MG فاقد آنتی‌بادی بر علیه AChR یا MuSK ممکن است دارای آنتی‌بادی ضد lrp4 باشند، هرچند هنوز هیچ تست تجاری برای بررسی آنتی‌بادی‌های ضد lrp4 به‌بازار ارائه نشده است. سرانجام اینکه، پژوهشگران اخیراً آنتی‌بادی‌هایی برعلیه آگرین را در برخی بیماران مبتلا به MG مشاهده کرده‌اند. آگرین پروتئینی مشتق شده از عصب‌های حرکتی است که به‌طور طبیعی به lrp4 متصل می‌شود و لذا ممکن است در تجمع AChRها در پیوستگاه‌های عصبی– عضلانی نیز تداخل ایجاد کند. ناگفته پیداست که ممکن است آنتی‌بادی‌های ناشناختهٔ دیگری نیز وجود داشته باشند که انتقال عصبی– عضلانی را مختل می‌کنند.

تست‌های الکترودیاگنوستیک

تحریک مکرر عصبی، می‌تواند شواهد تشخیصی مفیدی را برای MG فراهم آورد. مصرف داروهای ضد AChE، ۲۴–۶ ساعت قبل از انجام تست قطع می‌شود. در این میان، بهتر آن است که عضلات ضعیف یا گروه‌های عضلات پروگزیمال تست شوند. شوک‌های الکتریکی با سرعت ۲ یا ۳ شوک در ثانیه به عصب‌های مورد نظر ارائه شده، و پتانسیل عمل عضلات ثبت می‌شود. در افراد طبیعی، دامنهٔ پتانسیل عمل برانگیختهٔ عضله، در این سرعت‌های تحریک تغییری نمی‌کند. مع‌هذا، در بیماران دچار میاستنی،

۵۷ کاهشی سریع به‌میزان بیش از ۱۵–۱۰ درصد در دامنهٔ پاسخ‌های برانگیخته دیده می‌شود.

تست آنتی‌کولین‌استراز داروهایی که آنزیم AChE را مهار می‌کنند، به ACh اجازه می‌دهند تا به‌طور مکرر با تعداد محدودی از AChRها در MG واکنش متقابل نشان داده، و سبب بهبود قدرت عضله می‌شوند. شایع‌ترین ترکیب مورد استفاده برای انجام تست‌های تشخیصی، ادروفونیوم است، زیرا اثر آن به‌سرعت (ظرف مدت ۳۰ ثانیه) آغاز شده و طول مدت اثر آن نیز کوتاه (حدود ۵ دقیقه) است. برای ارزیابی تأثیر ادروفونیوم، لازم است یک نقطهٔ انتهایی عینی انتخاب شود، مانند ضعف عضلات خارج‌چشمی، اختلال در تکلم، یا طول مدتی که بیمار می‌تواند اندام‌های فوقانی‌اش را در حالت دور کردن به‌سمت جلو نگه دارد. در ابتدا، دوز وریدی ۲ میلی‌گرمی ادروفونیوم تجویز می‌شود. اگر بهبود قطعی حاصل شود، تست را مثبت قلمداد کرده و آن را خاتمه می‌دهند. اگر هیچ‌گونه تغییری حاصل نشود، ۸ میلی‌گرم دیگر به‌صورت وریدی به بیمار تجویز می‌شود. این دوز در دو بخش تجویز می‌شود، زیرا برخی بیماران با عوارضی جانبی مانند تهوع، اسهال، ترشح بزاق، فاسیکولاسیون، و به‌ندرت علایم شدید سنکوپ یا برادیکاردی به ادروفونیوم واکنش نشان می‌دهند. آتروپین (۰/۶ میلی‌گرم) باید در داخل سرنگ کشیده شده و برای تزریق وریدی آماده باشد تا در صورت دردسرساز شدن این علایم، تزریق گردد. تست ادروفونیوم امروزه برای آن دسته از بیماران دچار یافته‌های بالینی دال بر MG نگه داشته می‌شود که نتایج تست الکترودیاگنوستیک و آنتی‌بادی آنها منفی است. تست‌های مثبت کاذب گهگاه و در بیماران مبتلا به سایر اختلالات نورولوژیک مانند اسکلروز جانبی آمیوتروفیک، و نیز در بیمارانی که به دارونما واکنش نشان می‌دهند، مشاهده می‌گردد. تست‌های منفی کاذب یا دارای نتایج دو- پهلو نیز ممکن است دیده شوند. در برخی موارد، استفاده از دارویی با مدت اثر طولانی‌تر مانند نئوستیگمین (۱۵ میلی‌گرم خوراکی) مفید خواهد بود، زیرا زمان بیشتری را برای ارزیابی دقیق قدرت در اختیار پزشک قرار می‌دهد.

سندرم‌های میاستنیک ارثی سندرم‌های میاستنیک مادرزادی (CMS)، گروهی ناهمگون از اختلالات پیوستگاه عصبی- عضلانی را شامل می‌شوند که ماهیت خود- ایمنی نداشته، بلکه در اثر جهش‌هایی ژنتیک ایجاد می‌شوند که ممکن است عملاً هر یک از اجزای پیوستگاه عصبی- عضلانی را درگیر سازند. تغییر در عملکرد پایانهٔ عصب پیش‌سیناپسی، در زیرواحدهای گوناگون AChR، AChE، یا سایر مولکول‌های دخیل در ایجاد یا حفظ صفحهٔ انتهایی، در شکل‌های مختلف CMS شناسایی شده‌اند. در این اختلالات، بسیاری از علایم بالینی MG خودایمنی و از جمله ضعف و خستگی‌پذیری عضلات اسکلتی نیز دیده می‌شوند، که در برخی موارد، عضلات خارج‌چشمی (EOMها)، پلک‌ها، و عضلات پروگزیمال را مبتلا ساخته و توزیعی شبیه به توزیع MG خود- ایمنی را پدید می‌آورد. هرگاه علایم میاستنی در دوران شیرخوارگی یا کودکی آغاز شده و تست‌های آنتی‌بادی ضد AChR همواره منفی باشند، باید به CMS شک کرد. بی‌تردید شایع‌ترین اختلالات ژنتیکی، در AChR یا سایر مولکول‌های پس‌سیناپسی رخ می‌دهند (۶۷ درصد در مجموعه‌ای از ۳۵۰ بیمار مبتلا به CMS در کلینیک مائو) ایجاد می‌گردند، به‌طوری‌که فراوانی اختلالات AChE (۱۳ درصد) و مولکول‌های نگهدارندهٔ گوناگون مانند KOK7، GFPT، و غیره (حدود ۱۴ درصد)، یکسان است. در شکل‌هایی که AChR را درگیر می‌سازند، انواع گوناگونی از جهش‌ها در هر یک از زیرواحدها شناسایی شده‌اند، ولی زیرواحد ε در قریب به ۷۵ درصد از این موارد درگیر می‌شود. در اکثر مواردی از CMS که به‌صورت مغلوب به‌ارث می‌رسند، این جهش‌ها هتروآللی هستند؛ بدین مفهوم که جهش‌هایی مختلف که هر یک از دو آلل را درگیر می‌سازند، وجود دارند. ویژگی‌های چهار شکل بسیار شایع CMS، به‌طور خلاصه در جدول ۲-۴۶۱ ارائه شده‌اند. اگرچه علایم بالینی و تست‌های الکترودیاگنوستیک و فارماکولوژیک ممکن است تشخیص صحیح را مطرح سازند، ولی برای تأیید دقیق این اختلال، تجزیه و تحلیل مولکولی الزامی است؛ زیرا به‌نوبهٔ خود می‌تواند به درمان مفید و نیز مشاورهٔ ژنتیک منجر شود.

تشخیص افتراقی بیماری‌های دیگری که سبب ضعف عضلات جمجمه‌ای و/ یا پیکری می‌شوند عبارت‌اند از: CMS غیر خودایمنی که قبلاً شرح داده شد، میاستنی ناشی از دارو، سندرم میاستنیک لامبرت- ایتون (LEMS)، نورآستنی، هیپرتیروئیدیسم (بیماری گریوز)، بوتولیسم، ضایعات توده‌ای

جدول ۲-۴۶۱ سندرم‌های میاستنیک مادرزادی

نوع	علایم بالینی	الکتروفیزیولوژی	ژنتیک	اثرات صفحهٔ انتهایی	درمان
کانال آهسته	شایع‌ترین؛ ضعف در عضلات اکستانسور ساعد؛ آغاز در دههٔ دوم تا سوم؛ با شدت متغیر	پاسخ عضلانی مکرر در تحریک عصب؛ طولانی بودن مدت باز شدن کانال و مدت MEPP	اتوزومی غالب؛ α β ε؛ جهش‌های AChR	میوپاتی با سمیت تحریکی صفحهٔ انتهایی؛ کاهش AChRها؛ آسیب پس‌سیناپسی	کینیدین، فلوکستین؛ کاهش آسیب صفحهٔ انتهایی؛ آنتی AChE سبب تشدید آن می‌شود
کانال سریع با میل ترکیبی اندک	آغاز زودرس؛ کم و بیش شدید؛ درگیری EOM؛ ضعف و خستگی	باز شدن کانال به‌صورت کوتاه‌مدت و با بسامد کم؛ برعکس سندرم کانال آهسته	اتوزومی مغلوب؛ ممکن است هترواللی باشد	طبیعی بودن ساختمان صفحهٔ انتهایی	3,4-DAP؛ آنتی AChE
کمبودهای شدید AChR	آغاز زودرس؛ شدت متغیر؛ خستگی؛ علایم تیپیک MG	پاسخ کاهش‌یابنده به تحریک مکرر عصبی	اتوزومی مغلوب؛ شایع‌ترین جهش‌ها، جهش در ε هستند؛ جهش های مختلف پرشمار	افزایش طول صفحات انتهایی؛ چین‌های سیناپسی گوناگون	آنتی AChE؛ 3,4-DAP
کمبود AChE	آغاز زودرس؛ شدت متغیر؛ اسکولیوز؛ ممکن است دارای EOM طبیعی باشند، فقدان پاسخ‌های مردمکی	پاسخ کاهش‌یابنده به تحریک مکرر عصبی	ژن جهش‌یافته برای لنگر کلاژنی AChE (COLQ)	پایانه‌های عصبی کوچک؛ چین‌های پوستگاهی اضمحلال یافته	با مصرف داروهای آنتی AChE تشدید می‌شود؛ از آلبوترول، افدرین، 3,4-DAP استفاده کنید

علایم اختصاری: AChE، استیل کولین‌استراز؛ AChR، گیرندهٔ استیل کولین؛ EOM، عضلات خارج‌چشمی؛ MEPP، پتانسیل‌های صفحهٔ انتهایی مینیاتوری؛ MG، میاستنی گراو؛ 3,4-DAP، ۳،۴- دی‌آمینوپیریدین.

درون‌جمجمه‌ای، دیستروفی چشمی- حلقی، و میوپاتی میتوکندریایی (سندرم کرنز- سیر، اُفتالموپلژی خارجی پیشرونده). درمان با پنی‌سیلامین (که برای اسکلرودرمی و آرتریت روماتوئید مصرف می‌شود)، می‌تواند سبب ایجاد MG خود- ایمنی حقیقی شود، ولی ضعف حاصله معمولاً خفیف بوده و بهبود ظرف مدت چند هفته یا چند ماه پس از قطع مصرف آن حاصل می‌گردد. آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی یا پروکائین‌آمید می‌توانند سبب تشدید ضعف در بیماران میاستنیک شوند؛ دوزهای بسیار بالای آنها می‌توانند موجب ضعف عصبی- عضلانی در افراد طبیعی گردند.

LEMS، نوعی اختلال پیش‌سیناپسی پیوستگاه عصبی- عضلانی است که می‌تواند سبب ضعفی مشابه با ضعف ناشی از MG شود. بیشترین درگیری، در عضلات پروگزیمال اندام‌های تحتانی دیده می‌شود، ولی عضلات دیگر نیز می‌توانند درگیر شوند. یافته‌های عصب جمجمه‌ای، و از جمله افتادگی پلک و دوبینی، حتی در ۷۰ درصد بیماران مشاهده شده و به علایم MG شباهت دارند. معهذا، این دو اختلال معمولاً به‌سهولت از یکدیگر قابل افتراق هستند، زیرا بیماران دچار LEMS دارای کاهش یا فقدان رفلکس‌ها بوده و تغییرات خودمختار مانند خشکی دهان و ناتوانی جنسی را تجربه می‌کنند. تحریک عصب، سبب ایجاد پاسخ ابتدایی با دامنهٔ پایین شده، و در تحریک مکرر با سرعت پایین (۳-۲ هرتز)، پاسخ‌های کاهش‌یابنده مانند پاسخ‌های ایجاد شده در MG مشاهده می‌گردند؛ معهذا، اگر سرع تحریک بالا باشد (۵۰ هرتز)، یا پس

از ورزش، پاسخ‌های افزایش‌یابنده رخ خواهند داد. LEMS در اثر اتوآنتی‌بادی‌های تولید شده برعلیه کانال‌های کلسیمی نوعی P/Q در پایانه‌های عصب حرکتی ایجاد می‌شود، و آنها را می‌توان با استفاده از عیارسنجی رادیوایمونولوژیک، در قریب به ۸۵ درصد بیماران مبتلا به LEMS شناسایی کرد. این اتوآنتی‌بادی‌ها سبب مختل شدن آزادسازی ACh از پایانه‌های عصبی می‌شوند. بسیاری از بیماران دچار LEMS، به نوعی بدخیمی هم‌زمان نیز مبتلا بوده، که شایع‌ترین آن کارسینوم سلول کوچک ریه است و می‌تواند سبب تولید نوعی کانال‌های کلسیمی شود که پاسخ خودایمنی را تحریک می‌کنند. تشخیص LEMS می‌تواند بیانگر وجود یک تومور، مدت‌ها قبل از آن باشد که بتوان آن تومور را به‌طریقی دیگر شناسایی کرد، و لذا می‌تواند برداشت زودهنگام تومور را امکان‌پذیر سازد. درمان LEMS نیز همانند MG، شامل پلاسمافرز و سرکوب دستگاه ایمنی است. ۳،۴- دی‌آمینوپیریدین (3,4-DAP) و پیریدوستیگمین می‌توانند در درمان علامتی مفید واقع شوند. 3,4-DAP، از طریق مسدود کردن کانال‌های پتاسیم عمل می‌کند و سبب دپلاریزه شدن طولانی‌مدت پایانه‌های عصب حرکتی و در نتیجه افزایش آزادسازی ACh می‌گردد. پیریدوستیگمین سبب طولانی شدن اثر ACh شده و لذا واکنش‌های متقابل مکرر با AChRها را امکان‌پذیر می‌سازد.

بوتولیسم (فصل ۱۷۸) در اثر توکسین‌های باکتریایی قوی تولید شده توسط هر یک از هشت سویهٔ مختلف *کلستریدیوم بوتولینوم* ایجاد می‌شود. این توکسین‌ها، پروتئین‌های اختصاصی لازم برای آزادسازی ACh از پایانهٔ عصب حرکتی را به‌صورت آنزیمی، تجزیه کرده، و در نتیجه انتقال عصبی- عضلانی را مختل می‌سازند. شایع‌ترین حالت بوتولیسم، در اثر بلع مواد غذایی حاوی توکسین ایجاد می‌شود که به‌روش مناسب تهیه نشده‌اند. به‌ندرت نیز هاگ‌های *کلستریدیوم بوتولینوم* که تقریباً در همه‌جا یافت می‌شوند، ممکن است در زخم‌ها تکثیر یابند. در شیرخواران، این هاگ‌ها ممکن است در دستگاه گوارشی تکثیر یافته و توکسین آزاد کنند و سبب ضعف عضلانی شوند. بیماران مبتلا، با ضعف بولبار شبیه به میاستنی (مانند دوبینی، دیس‌آرتری، دیسفاژی) مراجعه کرده و فاقد علایم و نشانه‌های حسی هستند. ضعف می‌تواند منتشر شده و به اندام‌ها برسد و می‌تواند موجب نارسایی تنفسی گردد. رفلکس‌ها در اوایل سیر بیماری وجود دارند، ولی با پیشرفت بیماری ممکن است کاهش یابند. قوای ذهنی طبیعی باقی می‌ماند. یافته‌های خودمختار شامل ایلئوس پارالیتیک، یبوست، احتباس ادرار، مردمک‌های متسع یا دارای واکنش‌پذیری ضعیف، و خشکی دهان هستند. شناسایی توکسین در سرم از طریق عیارسنجی زیستی، تشخیص را قطعی می‌سازد، ولی آماده شدن نتایج معمولاً مستلزم سپری شدن مدت زمانی نسبتاً طولانی بوده و ممکن است نتایج منفی نیز حاصل شود. در بررسی‌های تحریک عصب، یافته‌های مسدود شدن عصبی- عضلانی پیش‌سناپسی همراه با کاهش پتانسیل عمل مرکب عضله (CMAP) دیده می‌شود که با افزایش دامنه متعاقب تحریک مکرر با بسامد بالا همراه است. درمان شامل حمایت تنفسی و مراقبت‌های حمایتی تهاجمی به‌صورت بستری (شامل تغذیه، پیشگیری از ترومبوز ورید عمقی) بر حسب لزوم است. آنتی‌توکسین باید در اولین فرصت ممکن تجویز شود تا اثربخش باشد، و می‌توان آن را از مراکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها تهیه کرد. نوعی واکسن پیشگیری‌کننده نیز برای کارکنان آزمایشگاه یا سایر افرادی که میزان تماس بالایی با این توکسین دارند، در دسترس است.

نورآستنی، واژه قدیمی برای سندرم خستگی شبه میاستنی فاقد هرگونه مبنای عضوی است. این بیماران باید با علامت ذهنی خستگی مراجعه کنند، ولی با انجام تست‌های عضلانی، معمولاً «ضعف ناشی از کم‌آوردن[1]» دیده می‌شود که وجه مشخصهٔ اختلالات غیر عضوی است؛ شکایت خستگی در این بیماران، بیشتر به‌معنی بی‌تفاوتی یا بی‌حوصلگی است تا کاهش قدرت عضله در تلاش‌های مکرر. هیپرتیروئیدیسم به‌سهولت و با انجام تست‌های عملکرد تیروئید، تشخیص داده شده یا رد می‌شود، و لذا این تست‌ها باید به‌طور روتین در بیماران مشکوک به MG انجام گیرند. اختلالات عملکرد تیروئید (هیپرتیروئیدیسم یا هیپوتیروئیدیسم) ممکن است سبب افزایش ضعف میاستنیک شوند. دوبینی مشابه با دوبینی MG، ممکن است گهگاه در اثر یک ضایعهٔ توده‌ای درون‌جمجمه‌ای ایجاد گردد که اعصاب مربوط به EOMها را تحت فشار قرار می‌دهد (مانند منتژیوم لبهٔ اسفنوئید)، ولی انجام MRI از سر و حدقه‌های چشم، معمولاً می‌تواند ضایعه را نشان دهد.

اُفتالموپلژی خارجی پیشرونده، بیماری نادری است که سبب ایجاد ضعف در EOMها شده و می‌تواند با ضعف عضلات

1. Give-away weakness

پروگزیمال اندام‌ها و سایر علایم سیستمیک همراه باشد. اکثر بیماران مبتلا به این بیماری، دچار اختلالات میتوکندریایی هستند که با بیوپسی عضله قابل شناسایی هستند (فصل ٤٦٢e).

جستجوی بیماری‌های همراه (جدول ۳-٤٦١)

میزان بروز چندین اختلال همراه، در بیماران دچار میاستنی بالا است. همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، اختلالات تیموس در قریب به ۷۵ درصد بیماران دارای آنتی‌بادی ضد AChR ایجاد می‌شوند. تغییر نئوپلاستیک (تیموم) می‌تواند سبب بزرگ شدن غدهٔ تیموس شود که با انجام سی‌تی‌اسکن از مدیاستن قدامی، قابل شناسایی است. وجود سایهٔ تیموس در سی‌تی‌اسکن، ممکن است در اوایل دوران نوجوانی طبیعی باشد، ولی بزرگ شدن تیموس در بیماری با سن بالای ۴۰ سال، قویاً به‌نفع وجود تیموم است. هیپرتیروئیدیسم در ۸-۳ درصد بیماران رخ داده و

جدول ۳-۴۶۱ اختلالات همراه با میاستنی گراو و تست‌های آزمایشگاهی توصیه شده

اختلالات همراه
اختلالات تیموس: تیموم، هیپرپلازی
سایر اختلالات خود- ایمنی: تیروئیدیت هاشیموتو، بیماری گریوز، آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتو، اختلالات پوستی، سابقهٔ خانوادگی اختلال خودایمنی
اختلالات یا شرایطی که می‌توانند سبب تشدید میاستنی گراو شوند: هیپرتیروئیدیسم یا هیپوتیروئیدیسم، عفونت مخفی، درمان طبی سایر بیماری‌ها (جدول ۴-۴۶۱ را ببینید)
اختلالاتی که در درمان تداخل ایجاد می‌کنند: سل، دیابت، زخم پپتیک، خونریزی گوارشی، بیماری کلیوی، هیپرتانسیون، آسم، استئوپروز، چاقی
اقدامات یا تست‌های آزمایشگاهی توصیه شده
سی‌تی‌اسکن یا MRI از قفسهٔ سینه
تست‌های مربوط به لوپوس اریتماتو، آنتی‌بادی ضد هسته‌ای، فاکتور روماتوئید، آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید
تست‌های عملکرد تیروئید
تست پوستی PPD
گلوکز ناشتای خون، هموگلوبین A1c
تست‌های عملکرد ریوی
چگالی‌سنجی استخوان

علایم اختصاری: PPD، مشتق پروتئینی خالص‌شده.

می‌تواند سبب تشدید ضعف میاستنیک گردد. در تمامی بیماران مشکوک به MG، باید تست‌های عملکرد تیروئید انجام شوند. به دلیل ارتباط MG با سایر بیماری‌های خودایمنی، تست‌های خونی مربوط به فاکتور روماتوئید و آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای نیز باید انجام گیرند. هر نوع عفونت مزمن می‌تواند سبب تشدید MG شده و باید وجود آنها به‌دقت بررسی شود. سرانجام اینکه، به‌دلیل فراوانی و وخامت اختلال تنفسی در بیماران دچار میاستنی، اندازه‌گیری عملکرد تهویه‌ای بسیار ارزشمند است.

به‌دلیل عوارض جانبی گلوکوکورتیکوئیدها و سایر ترکیبات سرکوب‌کنندهٔ دستگاه ایمنی مورد استفاده در درمان MG، لازم است بررسی جامع طبی انجام گیرد، و پزشک باید اختصاصاً به‌دنبال شواهدی از عفونت مزمن یا نهفته (مانند سل یا هپاتیت)، هیپرتانسیون، دیابت، بیماری کلیوی، و گلوکوم باشد.

درمان میاستنی گراو

پیش‌آگهی این بیماری به‌دنبال پیشرفت‌های به‌عمل آمده در درمان، به‌میزان چشمگیری بهبود یافته است. تقریباً تمامی بیماران میاستنیک با درمان مناسب می‌توانند به زندگی کاملاً کارآمد خود بازگردند. مفیدترین درمان‌ها برای MG عبارت‌اند از داروهای آنتی‌کولین‌استراز، ترکیبات سرکوب‌کنندهٔ دستگاه ایمنی، تیمکتومی (تیموس‌برداری)، و پلاسمافرز یا ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg) (شکل ۲-۴۶۱).

داروهای آنتی‌کولین‌استراز

داروی آنتی‌کولین‌استراز، حداقل می‌تواند بهبودی نسبی را برای اکثر بیماران دچار میاستنی به‌ارمغان آورد، هرچند که بهبود کامل تنها در شمار معدودی از این بیماران حاصل می‌گردد. بیماران دچار MG نوع دارای آنتی‌بادی‌های ضد MuSK، معمولاً در مقایسه با بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضد AChR، فایدهٔ کمتری از درمان با ترکیبات آنتی‌کولین‌استراز می‌بَرَند. پیریدوستیگمین، رایج‌ترین داروی آنتی‌کولین‌استراز است. تأثیر مفید پیریدوستیگمین خوراکی، ظرف مدت ۳۰-۱۵ دقیقه آغاز شده و ۴-۳ ساعت به‌طول می‌انجامد، ولی پاسخ هر بیمار ممکن است متفاوت باشد.

شکل ۲- ۴۶۱ الگوریتم درمان میاستنی گراو. FVC، ظرفیت حیاتی پُر زور.

درمان با دوز متوسط، یعنی ۶۰-۳۰ میلی‌گرم سه تا چهار بار در روز آغاز می‌شود. فراوانی و میزان دوز باید بسته به نیاز هر بیمار در سرتاسر روز تنظیم شود. برای مثال، برای بیماران دچار ضعف در جویدن و بلع، ممکن است بهتر باشد دارو قبل از وعده‌های غذایی مصرف شود، تا حداکثر قدرت، با صرف وعدهٔ غذایی هم‌زمان شود. پیریدوستیگمین طویل‌الاثر می‌تواند گهگاه برای گذراندن شب مفید باشد، ولی نباید به‌عنوان داروی روزانه مصرف شود، زیرا جذب آن متغیر است. حداکثر دوز مفید پیریدوستیگمین به‌ندرت از ۱۲۰ میلی‌گرم هر ۶-۴ ساعت در طول روز فراتر می‌رود. مصرف دوز بیش از حد داروهای آنتی‌کولین‌استراز می‌تواند سبب ایجاد ضعف و سایر عوارض جانبی گردد. در برخی بیماران، عوارض جانبی موسکارینی داروی آنتی‌کولین‌استراز (اسهال، دردهای شکمی، ترشح بزاق، تهوع) می‌توانند دوز قابل تحمل را محدود سازند. برای درمان علایم گوارشی، تجویز آتروپین/ دیفنوکسیلات یا لوپرامید مفید است.

تیمکتومی (تیموس‌برداری)

در این میان، دو موضوع جداگانه را باید از یکدیگر افتراق داد: (۱) برداشتن تیموس به‌روش جراحی، و (۲) تیمکتومی به‌عنوان درمانی برای MG. برداشتن تیموس به‌روش جراحی، الزامی است، زیرا ممکن است تومور به‌صورت موضعی گسترش یابد، هرچند که اکثر تیموم‌ها، به‌لحاظ بافت‌شناختی خوش‌خیم هستند. در صورت عدم وجود تومور، شواهد کنونی حکایت از آن دارند که تا ۸۵ درصد بیماران، بهبود را پس از تیمکتومی تجربه می‌کنند؛ که از این عده، حدود ۳۵ درصد فروکش بدون مصرف دارو را تجربه می‌نمایند. مع‌هذا، بهبود معمولاً با تأخیر چند ماهه تا چند ساله همراه است. مزیت تیمکتومی آن است که با احتمال فواید بلندمدت همراه است، و در برخی موارد، نیاز به ادامهٔ درمان طبی را کاهش داده یا آن را به‌طور کلی رفع می‌کند. نقد و بررسی مطالعات منتشر شده، نشان داده است که پس از تیمکتومی، احتمال بهبود و فروکش بیماری در بیماران مبتلا به MG به‌ترتیب ۱/۷ و ۲ برابر بیمارانی بوده است که تحت عمل تیمکتومی جراحی قرار نگرفته بودند. با عنایت به این فواید بالقوه و نیز خطرات ناچیز مربوطه (چنانچه جراحی توسط فردی ورزیده انجام شود)، تیمکتومی مقبولیت گسترده‌ای را در درمان MG به‌دست آورده است. امروزه اجماع نظر پژوهشگران بر این است که تیمکتومی باید در تمامی بیماران دچار MG منتشر که بین سنین بلوغ و حداقل ۵۵ سالگی قرار دارند، انجام شود. البته هنوز بر سر اینکه آیا تیمکتومی باید در کودکان، بزرگسالان با سن بالای ۵۵ سال، و در بیماران دچار ضعف محدود به عضلات چشم انجام شود یا خیر، اختلاف نظر وجود دارد. به‌علاوه، شواهدی نیز وجود دارد دال بر آنکه بیماران MG دارای آنتی‌بادی ضد MuSK پاسخ کمتری را در مقایسه با بیماران دارای آنتی‌بادی ضد AChR به

تیمکتومی نشان می‌دهند. تیمکتومی باید در بیمارستانی انجام شود که به‌طور متداول انجام شده و کارکنان آن، از تجربهٔ لازم در زمینهٔ ادارهٔ موارد پیش از عمل و پس از عمل جراحی، بیهوشی، و تکنیک‌های جراحی تیمکتومی تام برخوردار هستند. تیمکتومی هیچ‌گاه نباید به‌عنوان یک عمل جراحی اورژانسی انجام شود، بلکه باید تنها هنگامی صورت گیرد که بیمار به‌حد کافی برای آن آماده شده باشد. در صورت لزوم، درمان با IVIg یا پلاسمافرز ممکن است قبل از عمل جراحی انجام گیرد، ولی بهتر است از تجویز ترکیبات سرکوب‌گر دستگاه ایمنی پرهیز شود تا خطر عفونت کاهش یابد.

سرکوب دستگاه ایمنی

سرکوب دستگاه ایمنی با استفاده از یک یا چند مورد از داروهای موجود، در تقریباً تمامی بیماران مبتلا به MG اثربخش است. انتخاب داروها یا سایر درمان‌های تعدیل‌کنندهٔ دستگاه ایمنی، باید بسته به فواید و خطرات نسبی موجود برای هر بیمار و فوریت درمان صورت پذیرد. بهتر آن است که طرح درمانی، بر مبنای اهداف کوتاه‌مدت، میان‌مدت، و بلندمدت تدوین شود. برای مثال، اگر بهبود فوری (خواه به‌دلیل شدت ضعف و خواه به‌دلیل نیاز بیمار به بازگشت به فعالیت در اولین فرصت ممکن) الزامی باشد، باید IVIg تجویز شده یا پلاسمافرز انجام شود. برای میان‌مدت، گلوکوکورتیکوئیدها یا سیکلوسپورین یا تاکرولیموس معمولاً بهبود بالینی را ضرف مدت ۳-۱ ماه فراهم می‌آورند. اثرات مفید آزاتیوپرین و میکوفنولات معمولاً پس از چندین ماه (و حتی یک سال) آغاز شده، ولی این داروها دارای مزیت‌هایی برای درمان بلندمدت بیماران مبتلا به MG هستند. امروزه شواهد روزافزونی وجود دارد که نشان می‌دهد ریتوکسیماب در بسیاری از بیماران دچار MG و به‌ویژه بیماران دارای آنتی‌بادی ضد MuSK، مفید است.

درمان با گلوکوکورتیکوئید گلوکوکورتیکوئیدها چنانچه به‌درستی مصرف شوند، سبب بهبود ضعف میاستنیک در اکثریت قریب به اتفاق بیماران می‌گردند. برای آنکه عوارض جانبی نامطلوب به‌حداقل ممکن برسد، پردنیزون باید به‌صورت یک دوز واحد تجویز شود، و نه به‌صورت دوزهای منقسم در طول روز. دوز ابتدایی باید نسبتاً پایین (۲۵-۱۵ میلی‌گرم در روز) باشد تا از بیدار شدن زودهنگام بیماران (که حتی در یک‌سوم از بیمارانی که در ابتدا با دوز بالا درمان می‌شوند، مشاهده می‌گردد) پیشگیری شود. این دوز به‌صورت مرحله به مرحله و بسته به تحمل بیمار (معمولاً به‌میزان ۵ میلی‌گرم در روز در فواصل ۳-۲ روزه) افزایش می‌یابد، تا بدانجا که بهبود بالینی چشمگیری حاصل شده یا دوز دارو به ۶۰-۵۰ میلی‌گرم در روز برسد. این دوز به‌مدت ۳-۱ ماه حفظ شده و سپس به‌تدریج و ظرف مدت ۳-۱ ماه بعدی، تعدیل شده و به رژیم یک‌روز در میان تبدیل می‌شود؛ در این میان، هدف آن است که دوز دارو در روزی که دارو مصرف نمی‌شود، به صفر یا به سطحی حداقل برسد. به‌طور کلی، بهبود بیماران ظرف مدت چند هفته پس از رسیدن به حداکثر دوز آغاز شده، و بهبود تا چند ماه یا چند سال همچنان روند پیشرفت را طی می‌کند. دوز پردنیزون را می‌توان به‌تدریج کاهش داد، ولی برای تعیین حداقل دوز مؤثر، معمولاً باید چند ماه یا چند سال زمان سپری شود، و پایش دقیق نیز الزامی است. بیماران انگشت‌شماری ممکن است بتوانند بدون مصرف هیچ‌گونه ترکیب سرکوب‌گر دستگاه ایمنی، بهبود یابند. بیمارانی که تحت درمان بلندمدت با گلوکوکورتیکوئیدها قرار دارند، باید به‌دقت پیگیری شده تا از بروز عوارض جانبی نامطلوب در آنان پیشگیری شده یا در صورت بروز آنها، تحت درمان قرار گیرند. شایع‌ترین خطاها در درمان بیماران میاستنیک با استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها عبارت‌اند از: (۱) تداوم ناکافی-بهبود ممکن است به‌تأخیر افتاده و تدریجی باشد؛ (۲) کاهش دوز دارو قبل از موعد مقرر، با سرعت بیش از حد، یا به‌میزان بیش از حد؛ و (۳) عدم توجه به پیشگیری و درمان عوارض جانبی.

نحوهٔ ادارهٔ بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها در فصل ۴۰۶ شرح داده شده است.

سایر داروهای سرکوب‌گر دستگاه ایمنی

میکوفنولات موفتیل، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، تاکرولیموس، ریتوکسیماب، و گهگاه سیکلوفسفامید خواه به‌تنهایی و خواه به‌حالت‌های مختلف ترکیبی با یکدیگر، در بسیاری از بیماران مفید واقع می‌شوند.

میکوفنولات موفتیل به‌دلیل اثربخشی و کم بودن نسبی عوارض جانبی، به یکی از رایج‌ترین داروهای مصرفی در درمان MG تبدیل شده است. دوز توصیه شده، ۱/۵-۱ گرم دو بار در روز است. سازوکار تأثیر آن، شامل مهار سنتز پورین از طریق مسیر نوپدید است. از آنجایی‌که لنفوسیت‌ها فقط دارای مسیر نوپدید بوده ولی فاقد مسیر جایگزین بازیافت هستند که در تمامی سلول‌های دیگر وجود دارد، میکوفنولات موفتیل سبب مهار تکثیر لنفوسیت‌ها شده، ولی تأثیری بر تکثیر سایر سلول‌ها نمی‌گذارد. این دارو لنفوسیت‌های خود- واکنش‌گری که از قبل وجود داشته‌اند را از بین نمی‌برد یا حذف نمی‌کند، و لذا بهبود بالینی ممکن است با تأخیری چندین ماهه تا یک‌ساله همراه باشد، یعنی تا هنگامی که لنفوسیت‌های خود- واکنش‌گر قبلی، خودبخود از بین بروند. مزیت میکوفنولات، در کم بودن نسبی عوارض جانبی آن است، که عبارت‌اند از ایجاد علایم گوارشی به‌صورت گاه و بی‌گاه، ایجاد لکوپنی به‌ندرت، و خطر بسیار اندک ایجاد بدخیمی یا لکوانسفالوپاتی چند- کانونی پیشرونده که البته در ذات تقریباً تمامی درمان‌های سرکوب‌گر دستگاه ایمنی نهفته است. اگرچه در دو مطالعهٔ منتشر شده، نتایج مثبتی نشان داده نشده است، ولی اکثر پژوهشگران، کسب نتایج منفی را به ایراداتی در طراحی کارآزمایی نسبت می‌دهند، و میکوفنولات به‌طور گسترده‌ای برای درمان بلندمدت بیماران دچار میاستنی به‌کار می‌رود.

تا همین اواخر، آزاتیوپرین شایع‌ترین ترکیب سرکوب‌گر دستگاه ایمنی بوده است که برای درمان MG به‌کار می‌رفت، زیرا در اکثر بیماران نسبتاً بی‌خطر بوده و سوابقی طولانی از مصرف آن موجود بوده است. اثر درمانی آزاتیوپرین ممکن است به اثر درمانی گلوکوکورتیکوئیدها افزوده شده و/ یا امکان کاهش دوز گلوکوکورتیکوئید را فراهم آورد. مع‌هذا، تا ۱۰ درصد بیماران نمی‌توانند آزاتیوپرین را به‌دلیل واکنش‌های فرد- ویژه (ایدیوسینکراتیک) شامل علایم شبه آنفلوانزا مانند تب و کسالت، سرکوب مغز استخوان، یا اختلالاتی در عملکرد کبد، تحمل کنند. برای بررسی این عوارض جانبی، باید دوز ابتدایی ۵۰ میلی‌گرم در روز به‌مدت چندین روز تجویز شود. اگر این دوز قابل تحمل باشد، دوز دارو به‌تدریج به حدود ۳-۲ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم کل وزن بدن و یا تا هنگام کاهش شمارش گلبول‌های سفید خون به رقمی کمتر از ۴۰۰۰-۳۰۰۰ گلبول در هر میکرولیتر افزایش می‌یابد. آغاز اثرات مفید آزاتیوپرین به ۶-۳ ماه زمان نیاز دارد، و رسیدن به اوج اثر نیز ممکن است حتی به مدت زمانی بیش از این نیاز داشته باشد. در بیمارانی که آزاتیوپرین مصرف می‌کنند، هیچ‌گاه نباید برای درمان هیپراوریسمی، از آلوپورینول استفاده شود. از آنجایی‌که این دو داور، مسیر اضمحلال مشترکی دارند، نتیجهٔ حاصله ممکن است سرکوب شدید مغز استخوان به‌دلیل افزایش اثرات آزاتیوپرین باشد.

دو داروی مهارکنندهٔ کلسی‌نورین یعنی سیکلوسپورین و تاکرولیموس (FK506) تقریباً به‌اندازهٔ آزاتیوپرین مؤثر بوده و امروزه به‌طور فزاینده‌ای در درمان MG مورد استفاده قرار می‌گیرند. اثر مفید این دو دارو، سریع‌تر از اثر مفید آزاتیوپرین ظاهر می‌شود. هریک از این دو دارو را می‌توان به‌تنهایی مصرف کرد، ولی معمولاً به صورت درمان کمکی برای گلوکوکورتیکوئیدها مصرف می‌شوند تا کاهش دوز گلوکوکورتیکوئید را امکان‌پذیر سازند. دوز معمول سیکلوسپورین، ۵-۴ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز است، و دوز میانگین تاکرولیموس نیز ۰/۱-۰/۰۷ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز است که در دو دوز منقسم یکسان تجویز می‌شود تا عوارض جانبی به‌حداقل ممکن برسند. عوارض جانبی این داروها شامل هیپرتانسیون و سمیت کلیوی هستند، که باید به‌دقت پایش شوند. حداقل سطح خونی، ۱۲ ساعت پس از دوز عصرگاهی اندازه‌گیری می‌شود. دامنهٔ درمانی سطح حداقل برای سیکلوسپورین، ۲۰۰-۱۵۰ نانوگرم بر لیتر، و برای تاکرولیموس، ۱۵-۵ نانوگرم بر لیتر است.

ریتوکسیماب (ریتوکسان) نوعی آنتی‌بادی تک‌دودمانی است که به مولکول CD20 واقع بر روی سطح لنفوسیت‌های B متصل می‌شود. این دارو به‌طور گسترده‌ای در درمان لنفوم‌های سلول B مورد استفاده قرار گرفته و در درمان چندین بیماری خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید، پمفیگوس، و برخی نوروپاتی‌های با واسطهٔ IgM موفق بوده است. امروزه مطالب علمی فراوانی دربارهٔ اثرات مفید ریتوکسیماب در درمان MG منتشر شده است. این دارو به‌ویژه در درمان MG دارای آنتی‌بادی ضد MuSK اثربخش است، هرچند که برخی بیماران مبتلا به MG دارای آنتی‌بادی ضد AChR نیز به آن پاسخ می‌دهند. دوزهای معمول این دارو عبارت‌اند از: $375mg/m^2$ به‌صورت وریدی و در ۴ تزریق هفتگی، و یا ۱ گرم، به‌صورت وریدی در دو نوبت با فاصلهٔ ۲ هفته از یکدیگر.

برای معدودی از بیماران دچار MG که کاملاً به درمان بهینه با ترکیبات معمول سرکوب‌گر دستگاه ایمنی مقاوم هستند، یک دوره سیکلوفسفامید با دوز بالا ممکن است با «به‌راه‌اندازی مجدد»[1] دستگاه ایمنی، سبب ایجاد فواید بلندمدت شود. دوزهای بالای سیکلوفسفامید، سبب از بین رفتن لنفوسیت‌های بالغ، ولی حفظ پیش‌سازهای خونساز (سلول‌های بنیادی) می‌شود، زیرا این سلول‌های پیش‌ساز، دارای آنزیم آلدهید دهیدروژناز هستند که سبب هیدرولیز سیکلوفسفامید می‌شود. در حال حاضر، این روش فقط برای بیماران مقاوم به درمان نگه‌داشته می‌شود، و تجویز آن نیز فقط باید در مرکزی صورت گیرد که آشنایی کامل با این رویکرد داشته باشد. البته برای حفظ این اثرات مفید، معمولاً درمان ایمنی نگه‌دارنده پس از «به‌راه‌اندازی مجدد» الزامی است.

پلاسمافرز و ایمونوگلوبولین وریدی

پژوهشگران از پلاسمافرز به‌صورت درمانی در MG استفاده کرده‌اند. پلاسما، که حاوی آنتی‌بادی‌های بیماریزا است، به‌شیوهٔ مکانیکی از سلول‌های خونی جدا شده، و سپس این سلول‌ها به بدن بیمار بازگردانده می‌شوند. بدین منظور، معمولاً یک دوره شامل پنج نوبت تعویض (۴-۳ لیتر در هر نوبت تعویض) ظرف مدت ۱۴-۱۰ روز تجویز می‌شود. پلاسمافرز سبب کاهش کوتاه‌مدت در میزان آنتی‌بادی‌های ضد AChR می‌شود، و با بهبود بالینی در بسیاری از بیماران همراه است، و به‌عنوان نوعی تسکین موقت در بیماران شدیداً مبتلا و یا به‌منظور بهبود وضعیت بیمار پیش از عمل جراحی (مانند تیمکتومی) مفید واقع می‌شود.

اندیکاسیون‌های تجویز IVIg همان اندیکاسیون‌های مربوط به تعویض پلاسما هستند: یعنی ایجاد بهبودی سریع جهت کمک به بیمار برای گذراندن دوره‌ای دشوار از ضعف میاستنیک، یا پیش از عمل جراحی. مزیت این روش، عدم نیاز به لوازم اختصاصی یا دسترسی به ورید بزرگ است. دوز معمول آن، ۲ گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن است که معمولاً ظرف مدت ۵ روز تجویز می‌شود (۴۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز). اگر بیمار تحمل داشته باشد، کل دوز IVIg را می‌توان در یک دورهٔ ۴-۳ روزه تجویز کرد. بهبود در قریب به ۷۰ درصد بیماران رخ داده، و در حین درمان یا ظرف مدت ۱ هفته پس از آن حاصل می‌شود، و به‌مدت چند هفته تا چند ماه ادامه می‌یابد. سازوکار تأثیر IVIg هنوز مشخص نیست؛ این درمان، هیچ‌گونه تأثیر پایداری بر روی میزان آنتی‌بادی ضد AChR موجود در گردش خون ندارد. واکنش‌های نامطلوب معمولاً جدی نبوده ولی ممکن است شامل سردرد، بیش‌بار مایع، و به‌ندرت مننژیت آسپتیک یا نارسایی کلیوی باشند. IVIg به‌ندرت باید جهت درمان بلندمدت و به‌جای درمان سرکوب‌گر ایمنی رایج به‌کار رود. متأسفانه، پزشکانی که با درمان‌های سرکوب‌گر دستگاه ایمنی ناآشنا هستند، تمایل دارند بر انفوزیون‌های مکرر IVIg تکیه کنند، که البته معمولاً فقط فوایدی متناوب را در پی داشته، پاسخ خود-ایمنی زمینه‌ای را کاهش نمی‌دهد، و بسیار پرهزینه است. درمان میان‌مدت و بلندمدت بیماران میاستنیک، مستلزم استفاده از روش‌های درمانی دیگری است که در بخش‌های قبلی همین فصل شرح داده شدند.

1. Rebooting

ادارهٔ بحران میاستنیک

بحران میاستنیک بنا به تعریف عبارت است از تشدید ضعف تا حدی که برای به‌خطر انداختن حیات کافی باشد؛ و معمولاً شامل نارسایی تنفسی ناشی از ضعف دیافراگم و عضلات بین‌دنده‌ای است. بحران به‌ندرت در بیمارانی که به‌درستی درمان شده‌اند، رخ می‌دهد. درمان باید در واحدهای مراقبت ویژهٔ دارای کارکنانی با تجربهٔ لازم در زمینهٔ درمان MG نارسایی تنفسی، بیماری عفونی، و درمان مایع و الکترولیت انجام گیرد. بهترین روش برای رد این احتمال که علت بدتر شدن وضعیت بیمار، تجویز بیش‌ازحد داروی آنتی‌کولین‌استراز است («بحران کولینرژیک»)، همانا قطع موقت داروهای آنتی‌کولین‌استراز است. شایع‌ترین علت ایجاد بحران، عفونت هم‌زمان است. عفونت هم‌زمان باید بلافاصله درمان شود، زیرا می‌توان فرض را بر این گذاشت که دفاع‌های مکانیکی و ایمونولوژیک بیمار، مختل شده‌اند. بیمار میاستنیک دچار تب و عفونت زودرس باید همانند سایر بیماران دچار ضعف دستگاه ایمنی درمان شود. اصول برنامهٔ درمانی عبارت‌اند از درمان آنتی‌بیوتیکی زودهنگام و کارآمد، کمک تنفسی (ترجیحاً غیرتهاجمی و با استفاده از فشار راه هوایی مثبت دو سطحی)، و فیزیوتراپی ریوی. همان‌طورکه پیش از این نیز ذکر شد، پلاسمافرز یا IVIg اغلب در تسریع روند بهبود مفید است.

داروهایی که نباید به بیماران میاستنیک تجویز شوند

طبق گزارش‌های موجود، داروهای پرشماری سبب تشدید ضعف در بیماران دچار MG می‌شوند (جدول ۴-۴۶۱)، ولی همهٔ بیماران، واکنشی نامطلوب را به تمامی این داروها نشان نمی‌دهند. در نقطهٔ مقابل، تمامی داروهای «بی‌خطر» را نمی‌توان با اطمینان خاطر به بیماران دچار MG تجویز کرد. به‌عنوان قانون، از تجویز داروهای مندرج در این فهرست باید «*حتی‌المقدور*» اجتناب کرد، و هرگاه «*هر داروی جدید*» برای نخستین بار به بیماران میاستنیک تجویز می‌شود، باید آنان را به‌دقت پیگیری کرد.

جدول ۴-۴۶۱ داروهای دارای تداخل در میاستنی گراو (MG)

داروهایی که ممکن است سبب تشدید MG شوند
آنتی‌بیوتیک‌ها
آمینوگلیکوزیدها: مانند استرپتومایسین، توبرامایسین، کانامایسین
کینولون‌ها: مانند سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، اُفلوکساسین، گاتی‌فلوکساسین
ماکرولیدها: مانند اریترومایسین، آزیترومایسین
شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپلاریزان برای عمل جراحی
دی- توبوکورارین (کورار)، پان‌کورونیوم، وکورونیوم، آتراکوریوم
ترکیبات مسدودکنندهٔ گیرندهٔ بتا
پروپرانولول، آتنولول، متوپرولول
بی‌حس‌کننده‌های موضعی و ترکیبات مشابه
پروکائین، گزیلوکائین در مقادیر فراوان
پروکائین‌آمید (برای آریتمی)
توکسین بوتولینوم
بوتاکس سبب تشدید ضعف می‌شود
مشتقات کینین
کینین، کینیدین، کلروکین، مفلوکین (لاریام)
منیزیم
سبب کاهش آزادسازی استیل‌کولین می‌شود
پنی‌سیلامین
ممکن است سبب ایجاد MG شود
داروهای دارای تداخلات مهم در MG
سیکلوسپورین
طیف گسترده‌ای از تداخلات دارویی، که ممکن است سبب افزایش یا کاهش سطوح سیکلوسپورین شوند
آزاتیوپرین
از تجویز آلوپورینول بپرهیزید ــ ترکیب این دو ممکن است سبب سرکوب مغز استخوان شود

ارزیابی بیمار

برای ارزیابی اثربخشی درمان و نیز عوارض جانبی ناشی از دارو، ارزیابی وضعیت بالینی بیمار به‌صورت نظام‌مند در حالت پایه و نیز در معاینات مکرر در حین درمان بسیار مهم است. از آنجایی‌که علایم MG متغیر هستند، شرح حال حین درمان و یافته‌های حاصل از معاینهٔ فیزیکی باید در این میان مد نظر قرار گیرند. مفیدترین تست‌های بالینی عبارت‌اند از مدت زمان دور کردن اندام فوقانی به‌سمت جلو (تا ۵ دقیقهٔ کامل)، اسپیرومتری

Myasthenia Gravis Worksheet

History				
General	Normal	Good	Fair	Poor
Diplopia	None	Rare	Occasional	Constant
Ptosis	None	Rare	Occasional	Constant
Arms	Normal	Slightly limited	Some ADL impairment	Definitely limited
Legs	Normal	Walks/runs fatigues	Can walk limited distances	Minimal walking
Speech	Normal	Dysarthric	Severely dysarthric	Unintelligible
Voice	Normal	Fades	Impaired	Severely impaired
Chew	Normal	Fatigue on normal foods	Fatigue on soft foods	Feeding tube
Swallow	Normal	Normal foods	Soft foods only	Feeding tube
Respiration	Normal	Dyspnea on unusual effort	Dyspnea on any effort	Dyspnea at rest

Examination

BP ______ Pulse ______ Wt ______
Edema ______
Vital capacity ______
Cataracts? R ______ L ______
EOMS ______
Ptosis time ______
Face ______

Arm abduction time R ______ L ______
Deltoids R ______ L ______
Biceps R ______ L ______
Triceps R ______ L ______
Grip R ______ L ______
Iliopsoas R ______ L ______
Quadriceps R ______ L ______
Hamstrings R ______ L ______
Other R ______ L ______

شکل ۳- ۴۶۱ فُرم ارزیابی خلاصهٔ حین درمان، برای استفاده در ارزیابی درمان میاستنی گراو.

با تعیین ظرفیت حیاتی پُرزور، دامنهٔ حرکات چشم، و مدت زمان لازم برای ایجاد افتادگی پلک در هنگام نگاه به بالا. بررسی عضلات با دست یا ترجیحاً انجام دینامومتری کمی بر روی عضلات اندام‌ها و به ویژه عضلات پروگزیمال نیز مهم است. فُرم حین درمان می‌تواند خلاصه‌ای فشرده از وضعیت بیمار و رهنمودی بر نتایج درمانی را فراهم آورد؛ در **شکل ۳-۴۶۱**، یک فرم خلاصه‌شده نشان داده شده است. کاهش پیشروندهٔ سطح آنتی‌بادی ضد AChR بیمار نیز یافته‌ای ارزشمند است که اثربخشی درمان را به‌لحاظ بالینی تأیید می‌کند؛ در نقطهٔ مقابل، افزایش سطوح آنتی‌بادی ضد AChR در حین قطع تدریجی داروی سرکوب‌گر دستگاه ایمنی، می‌تواند پیش‌بینی‌کنندهٔ عود بالینی باشد. بهترین روش برای اندازه‌گیری کمی و قابل‌اعتماد سطوح آنتی‌بادی ضد AChR، همانا مقایسهٔ سطوح آنتی‌بادی به‌دست آمده در نمونه‌های سرمی منجمد قبلی با نمونه‌های سرمی کنونی در عیارسنجی‌های هم‌زمان است.

۴۶۲e دیستروفی‌های عضلانی و سایر بیماری‌های عضلانی

Anthony A. Amato, Robert H. Brown, Jr.

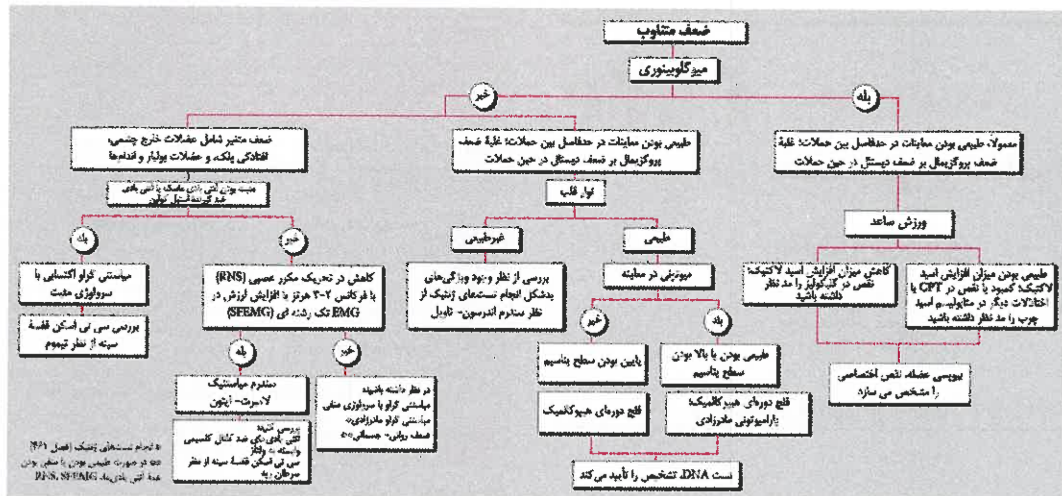
بیماری‌های عضلات اسکلتی یا میوپاتی‌ها، اختلالاتی با تغییرات ساختاری یا اختلال عملکردی در عضله هستند. این بیماری‌ها را می‌توان با توجه به یافته‌های مشخصهٔ بالینی و آزمایشگاهی، از سایر بیماری‌های واحد حرکتی (مانند پاتولوژی‌های پیوستگاه عصبی- عضلانی یا نورون حرکتی تحتانی) افتراق داد.

میاستنی گراو و اختلالات مرتبط با آن در فصل ۴۶۱ شرح داده شده‌اند؛ درماتومیوزیت، پلی‌میوزیت، و میوزیت جسم انکلوزیونی در فصل ۳۸۸ شرح داده شده‌اند.

علایم بالینی

اکثر میوپاتی‌ها با ضعف پروگزیمال و متقارن اندام‌ها (فوقانی یا تحتانی) و سالم ماندن رفلکس‌ها و حس تظاهر می‌کنند. مع‌هذا، ضعف نامتقارن و عمدتاً دیستال نیز ممکن است در برخی میوپاتی‌ها مشاهده شود. وجود اختلال حسی به‌طور هم‌زمان، بیانگر آسیب به عصب محیطی یا دستگاه عصبی مرکزی (CNS) است تا میوپاتی. گهگاه، اختلالاتی که اجسام سلولی عصب حرکتی در نخاع (بیماری سلول شاخ قدامی)، پیوستگاه عصبی- عضلانی، یا عصب‌های محیطی را درگیر می‌کنند نیز می‌توانند یافته‌های میوپاتی را تقلید نمایند.

ضعف حرکتی علایم ضعف حرکتی می‌توانند متناوب یا پایدار باشند. اختلالاتی که سبب ایجاد *ضعف متناوب* می‌شوند **(شکل ۱-۴۶۲e)**، عبارت‌اند از میاستنی گراو، فلج‌های دوره‌ای (هیپوکالمیک، هیپرکالمیک، و پارامیوتونی مادرزادی) و اختلالات انرژی متابولیک در گلیکولیز (به‌ویژه کمبود یا نقص



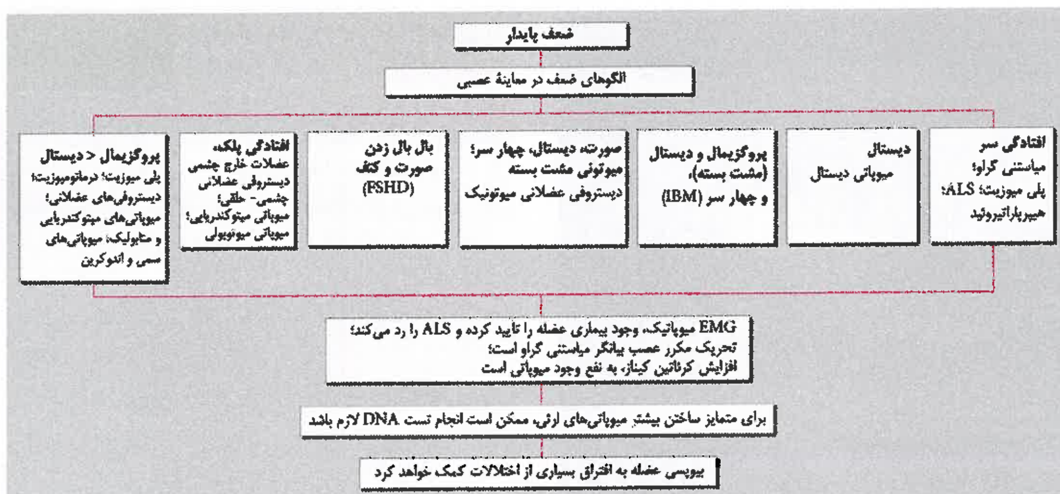
شکل ۱- ۴۶۲e ارزیابی تشخیصی ضعف متناوب. AB AChR، آنتی‌بادی ضد گیرندهٔ استیل‌کولین؛ CPT، کارنیتین پالمیتویل‌ترانسفراز؛ EOMs، عضلات خارج‌چشمی؛ MG، میاستنی گراو؛ PP، فلج دوره‌ای.

در میوفسفریلاز)، مصرف اسید چرب (کمبود یا نقص در کارنیتین پالمیتویل‌ترانسفراز)، و برخی میوپاتی‌های میتوکندریایی. حالات کمبود انرژی سبب تخریب مرتبط با فعالیت در عضله شده که با میوگلوبینوری همراه است و به‌صورت ادراری با رنگ قهوه‌ای روشن تا قهوه‌ای تیره تظاهر می‌کند.

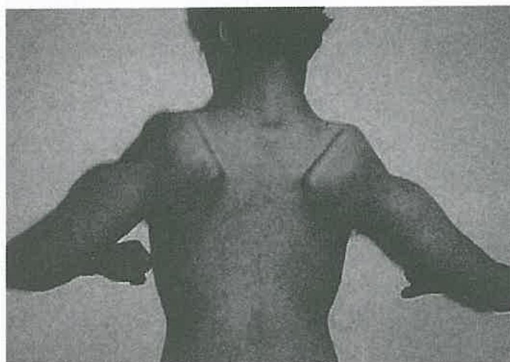
اکثر اختلالات عضلانی سبب ایجاد *ضعف پایدار* می‌شوند **(شکل ۲-٤٦٢e)**. در اکثریت این اختلالات و از جمله اکثر انواع دیستروفی عضلانی، پلی‌میوزیت، و درماتومیوزیت، عضلات پروگزیمال ضعیف‌تر از عضلات دیستال بوده و به‌صورت متقارن درگیر می‌شوند، و عضلات صورت سالم می‌مانند، که این الگو، *کمربند اندامی*[1] نامیده می‌شود. در مورد سایر الگوهای ضعف، تشخیص افتراقی محدودتری وجود دارد. ضعف صورت (وجود مشکلاتی در بستن چشم و اختلال در لبخند زدن) و بالی- شکل شدن کتف[2] **(شکل ۳-٤٦٢e)**، وجوه مشخصهٔ دیستروفی صورت- کتف- بازو (FSHD) هستند. ضعف صورت و بخش دیستال اندام همراه با میوتونی مشت‌کردن دست، عملاً وجه تشخیصی دیستروفی میوتونیک نوع ۱ است. هنگامی که سایر عصب‌های جمجمه‌ای ضعیف باشند و سبب افتادگی پلک یا ضعف عضلات خارج‌چشمی شوند، مهم‌ترین اختلالاتی که باید درنظر گرفته شوند عبارت‌اند از اختلالات پیوستگاه عصبی- عضلانی، دیستروفی عضلانی چشمی- حلقی، میوپاتی‌های میتوکندریایی، یا برخی میوپاتی‌های مادرزادی **(جدول ۱-٤٦٢e)**. الگوی پاتوگنومونیک وجه مشخصهٔ میوزیت جسم انکلوزیونی، عبارت است از آتروفی و ضعف عضلات فلکسور ساعد (فلکسورهای مچ دست و انگشتان) و عضلات چهارسر که اغلب نامتقارن است. سندرم سر افتاده که شیوع کمتری داشته ولی به‌لحاظ تشخیصی مهم است، بیانگر ضعف عضلات اکستانسور گردن به‌صورت انتخابی است. مهم‌ترین بیماری‌های عصبی- عضلانی مرتبط با این الگوی ضعف، عبارت‌اند میاستنی گراو، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک، میوپاتی نخ‌مانند با آغاز دیررس، هیپرپاراتیروئیدیسم، میوزیت کانونی، و برخی شکل‌های میوپاتی جسم انکلوزیونی. الگوی آخر، که به‌دلیل ضعف با غلبهٔ بخش دیستال اندام شناسایی می‌شود، وجه مشخصهٔ دستهٔ منحصر به فردی از دیستروفی‌های عضلانی است که میوپاتی‌های دیستال نامیده می‌شوند.

بررسی توانایی‌های عملکردی جهت کمک به آشکار شدن الگوهای خاصی از ضعف، مهم است **(جدول ۲-٤٦٢e)**. نشانهٔ گوور[3] **(شکل ٤-٤٦٢e)** در این میان بسیار مفید است.

1. Limb-girdle
2. Scapular winging
3. Gowers' sign



شکل ۲- ۴۶۲e **ارزیابی تشخیصی ضعف پایدار.** در معاینه، یکی از هفت الگوی ضعف آشکار می‌شود. الگوی ضعف مربوطه به‌همراه ارزیابی آزمایشگاهی، به تشخیص منجر می‌شود. ALS اسکلروز جانبی آمیوتروفیک؛ CK، کرئاتین کیناز؛ DM درماتومیوزیت؛ EMG، الکترومیوگرافی؛ EOMs، عضلات خارج‌چشمی؛ FSHD، دیستروفی صورت- کتف- بازو؛ IBM، میوزیت جسم انکلوزیونی؛ MG، میاستنی گراو؛ OPMD، دیستروفی عضلانی چشمی- حلقی؛ PP، فلج دوره‌ای.



شکل ۳- ۴۶۲e **دیستروفی صورت- کتف- بازو همراه با بالی‌شکل شدن بارز کتف.**

مشاهدهٔ راه‌رفتن یک فرد، می‌تواند وضعیت لوردوزی وی را مشخص سازد که در اثر ترکیبی از ضعف تنه و لگن ایجاد شده و راه رفتن با نوک انگشتان پا نیز اغلب آن را تشدید می‌کند (**شکل ۵-۴۶۲e**). راه‌رفتن اردکی[1] در اثر ناتوانی عضلات ضعیف لگن در امر پیشگیری از افتادن لگن یا پایین‌رفتن آن ایجاد می‌شود. هیپراکستانسیون زانو (ژنو ریکورواتوم یا

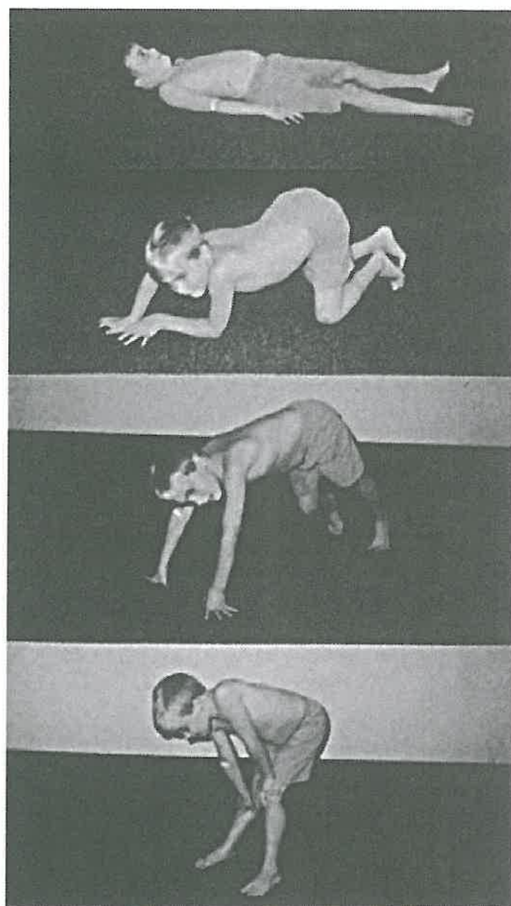
جدول ۱-۴۶۲e علل عصبی- عضلانی افتادگی پلک یا افتالموپلژی

نوروپاتی محیطی
سندرم گیلن- باره
سندرم میلر فیشر
پیوستگاه عصبی- عضلانی
بوتولیسم
سندرم لامبرت- ایتون
میاستنی گراو
میاستنی مادرزادی
میوپاتی
میوپاتی‌های میتوکندریایی
سندرم کیرنز- سایر
اُفتالموپلژی خارجی پیشرونده
دیستروفی عضلانی چشمی- حلقی و چشمی- حلقی دیستال
دیستروفی میوتونیک (فقط افتادگی پلک)
میوپاتی مادرزادی
میوتوبولار
نخ‌مانند (فقط افتادگی پلک)
هیپرتیروئیدیسم/ بیماری گریوز (افتالموپلژی بدون افتادگی پلک)
میوپاتی جسم انکلوزیونی ارثی نوع ۳

1. Waddling gait

جدول ۲-۴۶۲e یافته‌های معاینه که ضعف عضلانی را آشکار می‌سازند

اختلال عملکردی	ضعف عضلانی
ناتوانی در بستن چشم‌ها با فشار	عضلات فوقانی صورت
اختلال در غنچه کردن لب	عضلات تحتانی صورت
ناتوانی در بلندکردن سر از وضعیت دمَر	عضلات اکستانسور گردن
ناتوانی در بلند کردن سر از وضعیت طاق‌باز	عضلات فلکسور گردن
ناتوانی در بالا بردن بازوها به بالای سر	عضلات پروگزیمال اندام فوقانی (ممکن است فقط عضلات تثبیت‌کنندهٔ کتف باشد)
ناتوانی در راه‌رفتن بدون هیپراکستانسیون زانو (back-kneeing یا زنو رکورواتوم)	عضلات اکستانسور زانو
ناتوانی در راه‌رفتن با برخورد پاشنه به زمین (راه‌رفتن بر روی انگشتان پا)	کوتاه شدن تاندون آشیل
ناتوانی در بلند کردن پا در هنگام راه‌رفتن (راه‌رفتن اسبی یا افتادگی کف پا)	بخش قدامی ساق پا
ناتوانی در راه‌رفتن بدون گام اردکی	عضلات لگن
ناتوانی در بلند شدن از زمین بدون کمک گرفتن از اندام فوقانی (نشانهٔ گوور)	عضلات لگن، ران، و تنه
ناتوانی در بلند شدن از صندلی بدون استفاده از اندام فوقانی	عضلات لگن



شکل ۴-۴۶۲e نشانهٔ گوور، که نشان می‌دهد بیمار در تلاش برای بلند شدن از سطح زمین، از اندام‌های فوقانی خود برای ایستادن بر روی اندام‌های تحتانی کمک می‌گیرد.

(back-kneeing) وجه مشخصهٔ ضعف عضلهٔ چهارسر است؛ و راه‌رفتن اسبی[1] ناشی از افتادگی کف پا، با ضعف دیستال همراه است.

هر اختلالی که سبب ضعف عضلانی شود، ممکن است با خستگی همراه باشد؛ خستگی به عدم توانایی حفظ نیرو اطلاق می‌شود (خستگی‌پذیری پاتولوژیک). این حالت را باید از آستنی افتراق داد که نوعی خستگی ناشی از فقدان انرژی یا خستگی بیش از حد است. علایم همراه، می‌توانند به افتراق آستنی از خستگی‌پذیری پاتولوژیک کمک کنند. آستنی اغلب با میل به پرهیز از فعالیت‌های جسمانی، شکایت از خواب‌آلودگی در طول روز، نیاز به چُرت‌های مکرر، و دشوار بودن تمرکز بر فعالیت‌هایی مانند مطالعه همراه است. ممکن است حس افسردگی و استرس طاقت‌فرسا نیز وجود داشته باشد. بنابراین، آستنی را نمی‌توان نوعی میوپاتی دانست. در نقطهٔ مقابل، خستگی‌پذیری پاتولوژیک در اختلالات انتقال عصبی- عضلانی و نیز در اختلالاتی که تولید انرژی را تغییر می‌دهند (از جمله اختلالاتی در گلیکولیز، متابولیسم چربی، یا تولید انرژی میتوکندریایی) رخ می‌دهد. خستگی‌پذیری پاتولوژیک در میوپاتی‌های مزمن نیز رخ می‌دهد، که علت آن، وجود

1. Steppage gait



شکل ۵- ۴۶۲e **وضعیت لوردوزی**، که به‌دلیل ایستادن بر روی نوک انگشتان پا، تشدید شده، و با ضعف تنه و لگن همراه است.

مشکلاتی در به پایان رساندن یک کار با عضلاتی کمتر است. خستگی‌پذیری پاتولوژیک با یافته‌های بالینی یا آزمایشگاهی غیر طبیعی همراه است. خستگی بدون این علایم تأییدکننده، تقریباً هیچ‌گاه بر بیماری عضلانی اولیه دلالت ندارد.

دردهای عضله (میالژی)، گرفتگی‌های عضله، و سفتی عضله

درد عضله می‌توان با گرفتگی، اسپاسم، درهم‌کشیدگی، و عضلات سفت یا انعطاف‌ناپذیر همراه باشد. برای قایل شدن تمایز، میالژی حقیقی (درد عضلانی) که ممکن است به‌صورت کانونی یا منتشر باشد، می‌تواند با ضعف، حساسیت به لمس، یا تورم همراه باشد. برخی داروهای خاص می‌توانند سبب ایجاد میالژی حقیقی شوند (جدول ۳-۴٦٢e).

دو وضعیت درد عضلانی دارای اهمیتی خاص هستند که هیچ‌یک با ضعف عضلانی همراه نیستند. *فیبرومیالژی*، نوعی سندرم درد عضلانی- فاشیایی شایع است که هنوز به خوبی

جدول ۳-۴۶۲e	داروهایی که سبب ایجاد میالژی حقیقی می‌شوند
	سایمتیدین
	کوکائین
	سیکلوسپورین
	دانازول
	اِمتین
	طلا
	هروئین
	لبه‌تالول
	متادون
	دی- پنی‌سیلامین
	استاتین‌ها و سایر ترکیبات کاهندهٔ کلسترول
	اِل- تریپتوفان
	زیدووودین

شناخته نشده است. بیماران، از حساسیت به لمس و درد شدید عضلانی شکایت داشته و دارای برخی نقاط دردناک خاص برانگیزانندهٔ درد، اختلالات خواب، و خستگی‌پذیری آسان هستند. کرئاتین کیناز (CK) سرم، سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR)، الکترومیوگرافی (EMG)، و بیوپسی عضله همگی طبیعی هستند (فصل ۳۹۶). *پلی‌میالژی روماتیکا* عمدتاً در بیماران با سن بالای ۵۰ سال رخ داده و وجه مشخصهٔ آن عبارت است از سفتی و درد در شانه‌ها، کمر، لگن، و ران (فصل ۳۸۵). ESR افزایش می‌یابد، درحالی‌که CK سرم، EMG، و بیوپسی عضله طبیعی هستند. آرتریت گیجگاهی، که نوعی اختلال التهابی شریان‌های متوسط و بزرگ است و معمولاً یک یا چند شاخه از شریان کاروتید را درگیر می‌سازد، ممکن است با پلی‌میالژی روماتیکا همراه باشد. نوریت اُپتیک ایسکمیک، دید فرد را به‌مخاطره می‌اندازد. گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند میالژی‌ها را تسکین بخشیده و فرد را در مقابل از دست دادن بینایی مصون سازند.

درد عضلانی موضعی، در اغلب موارد ناشی از تروما است. یک علت شایع برای دردی با آغاز ناگهانی، پارگی تاندون است که سبب می‌شود بطن عضله، در مقایسه با سمت طبیعی، گرد و کوتاه‌تر به‌نظر برسد. تاندون‌های آشیل و دوسر بازویی، به‌ویژه مستعد پارگی هستند. عفونت یا ارتشاح نئوپلاستیک عضله نیز از علل نادر درد عضلانی موضعی است.

گرفتگی یا *اسپاسم عضله*، نوعی انقباض عضلانی موضعی، دردناک، و غیر ارادی است که با سفت‌شدن مشهود یا ملموس عضلهٔ مورد نظر همراه است. گرفتگی‌های عضلانی، آغازی ناگهانی داشته، طول مدت کوتاهی دارند، و ممکن است سبب قرار گرفتن مفصل مورد نظر در وضعیتی غیرطبیعی شوند. در EMG، شلیک واحدهای حرکتی دیده می‌شود که نشان می‌دهد خاستگاه آن، تخلیهٔ عصبی خودبخود است. گرفتگی‌های عضلانی اغلب در اختلالات نورولوژیک و به‌ویژه بیماری نورون حرکتی (فصل ۴۵۲)، رادیکولوپاتی‌ها، و پلی‌نوروپاتی‌ها (فصل ۴۵۹) ایجاد می‌شوند، ولی از علایم اکثر بیماری‌های اولیهٔ عضلانی قلمداد نمی‌شوند. دیستروفی عضلانی دوشن در این میان استثنا است، زیرا شکایت از عضلات ساق پا، از شکایت‌های شایع هستند. گرفتگی‌های عضلانی در دوران بارداری نیز شایع هستند.

درهم‌کشیدگی[1] *عضله* با گرفتگی عضله تفاوت دارد. در هر دو حالت، عضله سفت می‌شود، ولی درهم‌کشیدگی با نارسایی انرژی در اختلالات گلیکولیتیک همراه است. عضله نمی‌تواند پس از انقباض فعال عضله، شل شود. در EMG، سکوت الکتریکی دیده می‌شود. سردرگمی بدین دلیل ایجاد می‌گردد که درهم‌کشیدگی به عضله‌ای نیز اطلاق می‌شود که به‌دلیل فیبروز نمی‌توان آن را به‌صورت نافعال تا طول مناسب‌اش کشید (درهم‌کشیدگی ثابت). در برخی اختلالات عضلانی و به‌ویژه در دیستروفی عضلانی اِمری–دریفوس و میوپاتی بِتلم، درهم‌کشیدگی‌های ثابت به‌صورت زودرس رخ داده و بیانگر ویژگی‌های متمایز بیماری هستند.

سفتی عضله می‌تواند بر پدیده‌های مختلفی اطلاق شود. برخی بیماران دچار التهاب مفاصل و سطوح اطراف مفصلی، احساس سفتی می‌کنند. این حالت، با اختلالات عصب‌های حرکتی بیش از حد تحریک‌پذیر که سبب ایجاد عضلات سفت می‌شوند، متفاوت است. در *سندرم فرد سفت*، تخلیهٔ خودبخود نورون‌های حرکتی نخاع سبب ایجاد انقباضات عضلانی غیر ارادی می‌شوند که عمدتاً عضلات محوری (تنه) و عضلات پروگزیمال اندام تحتانی را درگیر می‌سازند. راه‌رفتن فرد، سفت و پرتلاش شده، و با لوردوز بیش از حد فقرات کمری همراه است. اسپاسم‌های عضلانی دوره‌ای سوار شده، در اثر حرکات ناگهانی، صداهای غیر منتظره، و ناراحتی هیجانی ایجاد می‌شوند. عضلات مبتلا، در حین خواب شل هستند. در قریب به دو سوم موارد، آنتی‌بادی‌های ضد گلوتامیک اسید دِکربوکسیلاز در سرم وجود دارند. در *نوروميوتونی* (*سندرم ایزاک*)، تحریک‌پذیری بیش از حد عصب‌های محیطی وجود دارد که به‌صورت فعالیت پیوستهٔ رشتهٔ عضلانی تظاهر می‌کند. نتیجهٔ حاصله، میوکیمی (گروه‌هایی از فاسیکولاسیون همراه با موجی شدن پیوستهٔ عضله) و اختلال در شل شدن عضله است. عضلات اندام تحتانی، سفت بوده و انقباض دایم عضله سبب افزایش تعریق در اندام‌ها می‌شود. این تحریک‌پذیری بیش از حد عصب محیطی با واسطهٔ آنتی‌بادی‌هایی صورت می‌گیرد که کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ را هدف قرار می‌دهند. خاستگاه تخلیه‌های عصبی خودبخود، عمدتاً بخش دیستال عصب‌های حرکتی است.

میوتونی، حالتی است از انقباض طولانی‌مدت عضله و متعاقباً شل شدن آهستهٔ عضله؛ و همواره پس از فعال‌شدن عضله رخ داده (میوتونی اقدامی)، معمولاً ارادی است، ولی ممکن است در اثر تحریک مکانیکی عضله نیز رخ دهد (میوتونی ناشی از دق). میوتونی معمولاً سبب ایجاد مشکلاتی در رها کردن اجسام پس از گرفتن محکم آنها در دست می‌شود. در دیستروفی عضلانی میوتونیک نوع ۱ (DM1)، ضعف دیستال معمولاً با میوتونی همراه است، درحالی‌که در DM2، عضلات پروگزیمال بیشتر درگیر هستند؛ لذا عبارت مرتبط میوپاتی میوتونیک پروگزیمال (PROMM) برای توصیف این وضعیت به‌کار می‌رود. میوتونی در *میوتونی مادرزادی* (نوعی اختلال کانال کلر) نیز رخ می‌دهد، ولی در این بیماری، ضعف عضله بارز نیست. میوتونی ممکن است در افراد دچار جهش‌هایی در کانال سدیم نیز رخ دهد (*فلج دوره‌ای هیپرکالمیک* یا *میوتونی حساس به پتاسیم*). نوعی کانالوپاتی سدیمی دیگر موسوم به *پارامیوتونی مادرزادی* نیز با سفتی عضله همراه است. برخلاف سایر اختلالات همراه با میوتونی که در آنها میوتونی با فعالیت مکرر، تقلیل می‌یابد، وجه تسمیهٔ پارامیوتونی مادرزادی، نوعی پدیدهٔ متناقض است که در آن، میوتونی با فعالیت مکرر تشدید می‌گردد.

بزرگی عضله و آتروفی آن

در اکثر میوپاتی‌ها، بافت عضله توسط جربی و بافت همبند جایگزین می‌شود، ولی حجم

1. Contracture

عضله معمولاً تحت‌تأثیر قرار نمی‌گیرد. مع‌هذا، در بسیاری از دیستروفی‌های عضلانی کمربند اندامی (و به‌ویژه دیستروفینوپاتی‌ها)، بزرگی عضلات ساق پا متداول است. این بزرگی، بیانگر هیپرتروفی عضلانی حقیقی است؛ لذا در هنگام اشاره به این بیماران، باید از به‌کار بردن عبارت هیپرتروفی *کاذب* اجتناب ورزید. حتی در اواخر سیر این اختلالات نیز عضلات ساق پا بسیار قدرتمند باقی می‌مانند. بزرگی عضله ممکن است در اثر ارتشاح با گرانولوم‌های سارکوئید، رسوبات آمیلوئید، عفونت‌های باکتریایی و انگلی، و میوزیت کانونی نیز رخ دهد. در نقطهٔ مقابل، آتروفی عضله وجه مشخصهٔ میوپاتی‌های دیگر است. در دیسفِرلینوپاتی‌ها (LGMD2B) و آنوکتامینوپاتی‌ها (LGMD2L)، عضلات گاستروکنمیوس به‌ویژه در سمت میانی معمولاً به‌صورت زودهنگام دچار آتروفی می‌شوند. آتروفی عضلات بازو وجه مشخصهٔ FSHD است.

ارزیابی آزمایشگاهی

برای ارزیابی موارد مشکوک به میوپاتی، از مجموعهٔ محدودی از تست‌ها می‌توان استفاده کرد. در تقریباً تمامی بیماران باید از اندازه‌گیری سطح آنزیم سرمی و بررسی‌های الکترودیاگنوستیک به‌عنوان ابزارهای غربالگری جهت افتراق اختلالات عضلانی از سایر بیماری‌های واحد حرکتی استفاده کرد. سایر تست‌های شرح داده شده- بررسی‌های DNA، تست ورزش ساعد، و بیوپسی عضله- برای تشخیص انواع خاصی از میوپاتی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

آنزیم‌های سرمی بهترین آنزیم عضلانی که در ارزیابی میوپاتی‌ها اندازه‌گیری می‌شود، CK است. آسیب به عضله سبب نشت CK از رشتهٔ عضلانی به‌داخل سرم می‌شود. ایزوآنزیم MM در عضلهٔ اسکلتی غالب است، درحالی‌که نشانگر عضلهٔ قلبی، کرئاتین کیناز متصل به میوکارد (CK-MB) است. CK سرمی ممکن است در افراد طبیعی و بدون هیچ‌گونه تحریکی افزایش یابد، که احتمالاً دلیل ژنتیکی داشته یا متعاقب فعالیت شدید، ترومای جزئی (و از جمله ورود سوزن EMG)، گرفتگی طولانی‌مدت عضله، یا تشنج منتشر رخ می‌دهد. آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلدولاز، و لاکتیک دِهیدروژناز (LDH) آنزیم‌هایی هستند که هم در عضله و هم در کبد وجود دارند. مشکلات تشخیصی هنگامی تظاهر می‌کنند که در مجموعه تست‌های غربالگری رایج، مشخص می‌شود سطح این آنزیم‌ها افزایش یافته است، و لذا به این پیش‌فرض نادرست منجر می‌گردد بیماری کبدی وجود دارد، درحالی‌که در حقیقت، علت آن ممکن است عضله باشد. افزایش گاما- گلوتامیل ترانسفراز (GGT) به تأیید خاستگاه کبدی کمک می‌کند، زیرا این آنزیم در عضله یافت نمی‌شود.

بررسی‌های الکترودیاگنوستیک EMG، تحریک مکرر عصب، و بررسی‌های هدایت عصبی (فصل ۴۴۲e)، روش‌های ضروری برای ارزیابی بیمار مشکوک به بیماری عضله هستند. ترکیب این تست‌ها، اطلاعات لازم برای افتراق میوپاتی از نوروپاتی و بیماری پیوستگاه عصبی- عضلانی را فراهم خواهد آورد. بررسی‌های متداول هدایت عصبی، معمولاً در میوپاتی‌ها طبیعی بوده ولی در عضلات دچار آتروفی، کاهش دامنهٔ پتانسیل عمل مرکب عضله مشاهده می‌گردد. در EMG با سوزن، ممکن است تحریک‌پذیری در هنگام فرو بردن سوزن مشاهده شود که بیانگر میوپاتی نکروزان (میوپاتی‌های التهابی، دیستروفی‌ها، میوپاتی‌های توکسیک، میوپاتی‌های میوتونیک) است، درحالی‌که فقدان تحریک‌پذیری، وجه مشخصهٔ اختلالات میوپاتیک طولانی‌مدت (دیستروفی‌های عضلانی، میوپاتی‌های اندوکرین، آتروفی ناشی از عدم استفاده، و بسیاری از میوپاتی‌های متابولیک) است. به‌علاوه، در EMG ممکن است تخلیه‌های میوتونیک مشاهده شود که سبب محدودتر شدن تشخیص‌های افتراقی می‌گردد (جدول ۴-۴۶۲e). یک یافتهٔ مهم EMG دیگر، وجود پتانسیل‌های عمل واحد حرکتی (MUAPها) چند- مرحله‌ای با طول مدت کوتاه و دامنهٔ اندک است. این MUAPها را می‌توان هم در اختلالات میوپاتیک و هم در اختلالات نوروپاتیک مشاهده کرد؛ مع‌هذا، الگوی شلیک یا به‌کارگیری آنها متفاوت است. در میوپاتی‌ها، MUAPها به‌صورت زودرس ولی با سرعت طبیعی شلیک می‌شوند تا از بین رفتن رشته‌های عضلانی منفرد را جبران کنند. درحالی‌که در اختلالات نوروژنیک، MUAPها با سرعت بیشتری شلیک می‌شوند. EMG معمولاً در میوپاتی ناشی از استروئید یا عدم استفاده از عضله، طبیعی است؛ هر دوی این میوپاتی‌ها با آتروفی رشته‌های نوع ۲ همراه هستند؛ علت این امر آن است که EMG ترجیحاً عملکرد فیزیولوژیک رشته‌های نوع ۱ را ارزیابی می‌کند. EMG ممکن است در کمک به انتخاب عضلهٔ

جدول ۴-۴۶۲e اختلالات میوتونیک

دیستروفی میوتونیک نوع ۱
دیستروفی میوتونیک نوع ۲/ میوپاتی میوتونیک پروگزیمال
میوتونی مادرزادی
پارامیوتونی مادرزادی
فلج دوره‌ای هیپرکالمیک
میوتونی کُندرودیستروفیک (سندرم شوارتز- جامپل)
میوپاتی مرکز هسته‌ای/ میوتوبولی[a]
ناشی از دارو
ترکیبات کاهندهٔ کلسترول (استاتین‌ها، فیبرات‌ها)
سیکلوسپورین
کلروکین
اختلالات ذخیرهٔ گلیکوژن[a] (بیماری پومپه، نقص یا کمبود آنزیم شاخه‌زا، نقص یا کمبود آنزیم شاخه‌بُر)
میوپاتی‌های میوفیبریلی (MFM)[a]

a. همراه با تخلیه‌های میوتونیک در الکترومیوگرافی، ولی بدون میوتونی بالینی.

میتلای مناسب برای انجام نمونه‌برداری نیز نقش بسیار ارزشمندی را ایفا کند.

تحلیل DNA این روش، ابزار مهمی برای تشخیص قطعی بسیاری از اختلالات عضلانی به‌شمار می‌رود. مع‌هذا، چند مورد محدودیت در روش‌های تشخیصی مولکولی فعلی وجود دارند. برای مثال، در دیستروفی‌های دوشن و و بِکِر، دوسوم بیماران دارای جهش‌های حذفی یا مضاعف‌شدگی در ژن دیستروفین مربوطه وجود دارند که شناسایی آنها آسان است، درحالی‌که در سایر بیماران، جهش‌های نقطه‌ای وجود دارد که یافتن آنها به‌مراتب دشوارتر است. برای بیماران فاقد نقایص ژنی قابل شناسایی، بیوپسی عضله همچنان ابزار تشخیصی اصلی به‌شمار می‌رود.

تست ورزش ساعد در میوپاتی‌های دارای علایم متناوب، و به‌ویژه در میوپاتی‌های همراه با میوگلوبینوری، ممکن است اختلالی در گلیکولیز وجود داشته باشد. انواع بسیار گوناگونی از تست ورزش ساعد وجود دارد. برای رعایت ایمنی، این تست نباید تحت شرایط ایسکمیک انجام گیرد تا از آسیب غیر ضروری به عضله و ایجاد رابدومیولیز پرهیز شود. این تست با قرار دادن یک کاتتر کوچک در داخل ورید قدامی ساعت انجام می‌گیرد. یک نمونهٔ خون پایه برای سنجش اسید لاکتیک و آمونیاک گرفته می‌شود. از بیمار درخواست می‌شود تا دست را به‌مدت ۱ دقیقه، به شدت باز و بسته کند تا بدین ترتیب، عضلات ساعد ورزش کنند. سپس نمونهٔ خون در فواصل ۱، ۲، ۴، ۶ و ۱۰ دقیقه‌ای گرفته می‌شود تا با نمونهٔ پایه مقایسه شود. افزایش سه تا چهار برابری سطح اسید لاکتیک، متداول است. اندازه‌گیری آمونیاک به‌صورت هم‌زمان، به‌عنوان شاهد عمل می‌کند، زیرا آمونیاک نیز باید به‌دنبال ورزش افزایش یابد. در بیماران دچار نقص یا کمبود میوفسفریلاز یا سایر اختلالات گلیکولیتیک، افزایش اسید لاکتیک وجود نداشته یا کمتر از حد طبیعی خواهد بود، درحالی‌که افزایش آمونیاک به مقادیر شاهد خواهد رسید. در صورت عدم وجود تلاش، نه اسید لاکتیک و نه آمونیاک هیچ‌یک افزایش نخواهند یافت. بیمارانی که فقط آمونیاک در آنها افزایش نمی‌یابد، ممکن است دچار کمبود یا نقص در میوآدنیلات دِآمیناز باشند. طبق گزارش‌های موجود، این بیماری از علل میوگلوبینوری بوده، ولی نقص یا کمبود در این آنزیم در افراد بدون علامت، سبب ایجاد اختلاف نظر در تفسیر نتایج خواهد شد.

بیوپسی از عضله بیوپسی از عضله، گام مهمی در تأیید تشخیص میوپاتی مشکوک است. این بیوپسی معمولاً از عضلهٔ چهارسر یا دوسر بازویی و با شیوع کمتر از عضلهٔ دلتوئید انجام می‌گیرد. ارزیابی‌های به‌عمل آمده شامل ترکیبی از شیوه‌های مختلف هستند- بررسی زیر میکروسکوپ نوری، بررسی بافتی- شیمیایی، بررسی ایمنی- سلولی- شیمیایی با انواع گوناگونی از آنتی‌بادی‌ها، و بررسی زیر میکروسکوپ الکترونی. البته برای هر مورد، استفاده از تمامی این شیوه‌ها ضروری نیست. در بسیاری از اختلالات، می‌توان تشخیص قطعی را مطرح کرد. سلول‌های التهابی اندومیزیال که اطراف رشته‌های عضله را احاطه کرده و آنها را مورد تهاجم قرار می‌دهند، در پلی‌میوزیت دیده می‌شوند؛ ارتشاح اندومیزیال مشابهی نیز با رشته‌های عضلانی حاوی واکوئل‌های لبه‌دار و رسوبات آمیلوئید حاوی انکلوزیون‌های دارای SMI-31، p62 و TDP-43 که در داخل رشته‌ها قرار دارند، وجه مشخصهٔ میوزیت جسم انکلوزیونی است؛ و التهاب دور عروقی و پری‌میزیال همراه با آتروفی اطراف دستهٔ

عضلانی، از ویژگی‌های درماتومیوزیت است. به‌علاوه، میوپاتی‌های مادرزادی دارای ویژگی‌های متمایزی در زیر میکروسکوپ نوری و الکترونی هستند که وجودشان برای تشخیص الزامی است. میوپاتی‌های میتوکندریایی و متابولیک (مانند بیماری‌های ذخیرهٔ گلیکوژن و چربی) نیز ویژگی‌های متمایزی در بررسی بافتی- شیمیایی و در بررسی زیر میکروسکوپ الکترونی دارند. بافت عضلانی بیوپسی شده را می‌توان برای تحلیل DNA میتوکندریایی یا آنزیم متابولیک ارسال کرد. برای شناسایی پروتئین‌های غیر طبیعی، مجموعه‌ای از آنتی‌بادی‌ها وجود دارند که می‌توانند به تشخیص انواع خاصی از دیستروفی‌های عضلانی کمک کنند. تحلیل وسترن بلات را می‌توان بر روی نمونه‌های عضله انجام داد تا مشخص شود که آیا میزان کمی پروتئین‌های خاص عضلانی کاهش یافته یا اندازهٔ آنها غیر طبیعی است یا خیر.

میوپاتی‌های ارثی

دیستروفی عضلانی، به گروهی از بیماری‌های پیشروندهٔ ارثی اطلاق می‌شود که دارای ویژگی‌های ژنتیک و فنوتیپی منحصر به فردی هستند (جدول‌های ٥-٤٦٢e، ٦-٤٦٢e، و ٧-٤٦٢e).

دیستروفی عضلانی دوشن

این اختلال مغلوب وابسته به کروموزوم X، که گاهی *دیستروفی عضلانی هیپرتروفیک کاذب* نیز نامیده می‌شود، دارای میزان بروز تقریباً ۱ مورد در هر ۵۲۰۰ نوزاد پسر متولد شده است.

علایم بالینی دیستروفی دوشن در بدو تولد وجود داشته، ولی این اختلال معمولاً در بین سنین ۳ تا ۵ سالگی تظاهر می‌کند. پسر بچهٔ مبتلا، به‌طور مکرر به‌زمین می‌افتد و در هنگام بازی نیز به‌سختی می‌تواند پا به پای دوستان خود پیش برود. دویدن، پریدن، و لی‌لی‌کردن همواره غیر طبیعی هستند. تا سن ۵ سالگی، ضعف عضلانی در تست‌های عضلانی مشهود خواهد بود. بیمار در هنگام برخاستن از سطح زمین، از دستان خود برای بلند شدن استفاده می‌کند (مانور گوور [شکل ٤-٤٦٢e]). درهم‌کشیدگی طناب‌های پاشنه و نوارهای خاصره‌ای- درشت‌نئی تا سن ۶ سالگی آشکار می‌شوند، و در این هنگام است که راه‌رفتن بر روی نوک انگشتان پا، با وضعیت لوردوزی همراه خواهد بود. از بین رفتن قدرت عضله، پیشرونده بوده و بیشتر در عضلات پروگزیمال اندام و فلکسور گردن دیده می‌شود؛ درگیری اندام تحتانی، شدیدتر از اندام فوقانی است. در حدفاصل بین سنین ۸ تا ۱۰ سالگی، راه‌رفتن ممکن است مستلزم استفاده از کرست باشد؛ درهم‌کشیدگی مفاصل و محدودیت‌هایی در فلکسیون مفصل هیپ و اکستانسیون زانو، آرنج، و مچ دست، با نشستن طولانی‌مدت بدتر می‌شوند. قبل از استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها، اکثر پسر بچه‌ها تا سن ۱۲ سالگی به صندلی چرخ‌دار وابسته می‌شدند. درهم‌کشیدگی‌ها به‌حالت ثابت درمی‌آیند، و اسکولیوز پیشرونده نیز اغلب ایجاد می‌گردد که ممکن است با درد همراه باشد. تغییر شکل قفسهٔ سینه به همراه اسکولیوز، سبب مختل شدن عملکرد ریوی می‌شود که پیش از این نیز به‌دلیل ضعف عضلانی، کاهش یافته بود. بیماران تا سن ۱۸-۱۶ سالگی، مستعد ابتلا به عفونت‌های ریوی وخیم و گهگاه کشنده می‌گردند. از سایر علل مرگ می‌توان به آسپیراسیون مواد غذایی و اتساع حاد معده اشاره کرد.

مرگ به‌علت قلبی، به‌رغم وجود نوعی کاردیومیوپاتی در تقریباً تمامی بیماران، ناشایع است. نارسایی احتقانی قلب به‌ندرت رخ می‌دهد، مگر در استرس شدید مانند پنومونی. آریتمی‌های قلبی نادر هستند. در الکتروکاردیوگرام معمول (ECG)، موارد زیر دیده می‌شوند: افزایش خالص RS در اشتقاق V_1؛ موج‌های Q باریک در اشتقاق‌های جلوی سینه؛ و موج‌های بلند جلوی سینه‌ای R در اشتقاق V_1. اختلال ذهنی در دیستروفی دوشن شایع است؛ متوسط بهرهٔ هوشی (IQ) حدود ۱ انحراف معیار (SD) پایین‌تر از میانگین است. به‌نظر می‌رسد اختلال عملکرد ذهنی، پیشرونده نبوده و توانایی‌های کلامی را بیش از عملکرد فرد بیمار تحت تأثیر قرار دهد.

علایم آزمایشگاهی سطوح سرمی CK، همواره بین ۲۰ تا ۱۰۰ برابر طبیعی افزایش می‌یابند. این سطوح سرمی در بدو تولد نیز غیر طبیعی بوده، ولی در اواخر سیر بیماری به‌دلیل فقدان فعالیت و از دست رفتن تودهٔ عضله، کاهش می‌یابند. در EMG، ویژگی‌های تیپیک میوپاتی دیده می‌شود. در بیوپسی از عضله، رشته‌های عضلانی با اندازه‌های مختلف و نیز گروه‌های کوچکی از رشته‌های نکروتیک و در حال بازسازی مشاهده می‌گردند. بافت همبند و چربی، جایگزین رشته‌های عضلانی از

جدول ۵-۴۶۲e دیستروفی‌های عضلانی پیشرونده

نوع	توارث	ژن/ پروتئین ناقص	سن شروع	علایم بالینی	سایر دستگاه‌های عضوی درگیر
دوشن	XR	دیستروفین	پیش از ۵ سالگی	ضعف پیشروندهٔ عضلات کمربندی عدم توانایی راه‌رفتن پس از ۱۲ سالگی کیفواسکولیوز پیشرونده نارسایی تنفسی در دههٔ دوم یا سوم	کاردیومیوپاتی اختلال ذهنی
بکر	XR	دیستروفین	اوایل کودکی تا بزرگسالی	ضعف پیشروندهٔ عضلات کمربندی کسب توانایی راه‌رفتن پس از ۱۵ سالگی نارسایی تنفسی ممکن است تا دههٔ چهارم ایجاد شود	کاردیومیوپاتی
کمربند اندامی	AD/AR	متعدد (جدول‌های ۶-۴۶۲e و ۷-۴۶۲e)	اوایل کودکی تا اوایل بزرگسالی	ضعف عضلات کمربند شانه‌ای و لگنی با سرعت پیشرفت آهسته	± کاردیومیوپاتی
امری-دریفوس	XR/AD	امرین، لامین A/C نسپرین-۱، نسپرین-۲، TMEM43	کودکی تا بزرگسالی	درهم‌کشیدگی آرنج، زانو، مچ پا، ضعف بازو و نازکنی	کاردیومیوپاتی
مادرزادی	AR	متعدد	در بدو تولد یا ظرف مدت چند ماه نخست	هیپوتونی، درهم‌کشیدگی، تأخیر در دستیابی به معیارهای رشد و نمو پیشرفت تا نارسایی تنفسی در برخی‌ها؛ سیر ایستا در برخی دیگر	اختلالات CNS (هیپومیلیناسیون، ناهنجاری) اختلالات چشمی
میوتونیک[a] (DM1، DM2)	AD	DM1: تکرار بسط CTG DM2: تکرار بسط CCTG	کودکی تا بزرگسالی؛ احتمالاً شیرخوارگی در صورت ابتلای مادر (فقط DM1)	ضعف صورت، کمربند شانه‌ای، و خم‌کردن پا به‌سمت پشت، با سرعت پیشرفت آهسته ضعف ترجیحاً پروگزیمال در DM2	اختلالات هدایت قلبی اختلال ذهنی کاتاراکت طاسی پیشانی آتروفی گنادها
FSHD1	AD	DUX4 4q	کودکی تا بزرگسالی	ضعف صورت، کمربند شانه‌ای، و خم‌کردن پا به‌سمت پشت، با سرعت پیشرفت آهسته	ناشنوایی
FSHD2	AD	SMCHD1			بیماری (چشم) کوت
چشمی-حلقی	AD	بسط، پروتئین متصل‌شونده به RNA پلی A	دههٔ پنجم تا ششم	ضعف عضلات خارج‌چشمی، حلقی، و اندامی با سرعت پیشرفت آهسته	——

a. دو شکل دیستروفی میوتونیک، یعنی DM1 و DM2، شناسایی شده‌اند. بسیاری از علایم آنها با یکدیگر هم‌پوشانی دارند (متن کتاب را ببینید).

علایم اختصاری: AD، اتوزومی غالب؛ AR، اتوزومی مغلوب؛ CNS، دستگاه عصبی مرکزی؛ XR، وابسته به X مغلوب.

جدول ۶-۴۶۲e دیستروفی‌های عضلانی کمربند اندامی اتوزومی غالب (LGMDها)

بیماری	علایم بالینی	علایم آزمایشگاهی	پروتئین غیرطبیعی
LGMD1A	آغاز بیماری دهۀ دوم تا هشتم ضعف عضلانی، عضلات پروگزیمال و دیستال اندام‌ها، تارهای صوتی، و عضلات حلق را درگیر می‌سازد	CK سرم ۲ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی بوده و ممکن است تخلیه‌های موتونیک کاذب را نشان دهد بیوپسی عضله: ویژگی‌های MFM	میوتیلین
LGMD1B	آغاز بیماری دهۀ اول یا دوم ضعف بخش پروگزیمال اندام تحتانی و کاردیومیوپاتی همراه با اختلالات هدایتی برخی موارد، از دیستروفی عضلانی امری-دریفوس همراه با درهم‌کشیدگی‌های مفصلی غیر قابل افتراق هستند	CK سرم ۵-۳ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است	لامین A/C
LGMD1C	آغاز بیماری اوایل دوران کودکی ضعف پروگزیمال نشانۀ گوور، هیپرتروفی ساق پا، عضلات موج‌دار گرفتگی‌های عضلانی ناشی از ورزش	CK سرم ۲۵-۴ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است	کاوئولین-۳
LGMD1D	آغاز بیماری دهۀ دوم تا ششم ضعف عضلات پروگزیمال و دیستال	CK سرم ۳-۲ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است بیوپسی عضله: ویژگی‌های MFM	DNAJB6
LGMD1E	آغاز بیماری دهۀ اول تا ششم ضعف عضلات پروگزیمال یا دیستال کاردیومیوپاتی و آریتمی	CK سرم ۴-۲ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی بوده و ممکن است تخلیه‌های موتونیک کاذب را نشان دهد بیوپسی عضله: ویژگی‌های MFM	دسمین
LGMD1F	آغاز بیماری در شیرخوارگی تا دهۀ ششم ضعف پروگزیمال یا دیستال ممکن است دچار درهم‌کشیدگی‌هایی شبیه به سندرم امری- دریفوس باشند	CK سرم طبیعی تا ۲۰ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است در بیوپسی عضله ممکن است بزرگ شدن هسته‌ها به‌همراه رنگ‌پریدگی مرکز، واکوئل‌های لبه‌دار، و انکلوزیون‌های رشته‌ای دیده شوند	TNPO3

علایم اختصاری: CK، کرئاتین کیناز؛ EMG، الکترومیوگرافی؛ MFM، میوپاتی میوفیبریلی؛ NCS، بررسی‌های هدایت عصبی.

دست رفته می‌شوند. تشخیص قطعی دیستروفی دوشن را می‌توان بر اساس مشاهدۀ کمبود دیستروفین در بیوپسی از بافت عضلانی یا تحلیل جهش در لکوسیت‌های خون محیطی مطرح کرد که در ادامه شرح داده خواهد شد.

دیستروفی دوشن در اثر جهشی در ژن رمزگردان دیستروفین ایجاد می‌شود؛ دیستروفین، یک پروتئین ۴۲۷ کیلودالتونی است که در سطح درونی سارکولم رشتۀ عضلانی قرار دارد. اندازۀ ژن دیستروفین بیش از ۲۰۰۰ کیلوباز بوده و لذا یکی از بزرگ‌ترین ژن‌های شناسایی شده در انسان است. این ژن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم X و در جایگاه Xp21 قرار دارد. شایع‌ترین جهش ژنی، حذف است، که البته اندازۀ آن متغیر بوده ولی ارتباطی با شدت بیماری ندارد. حذف‌شدگی‌ها، توزیع یکنواختی بر روی ژن نداشته، ولی شایع‌ترین محل آنها در نزدیکی ابتدا (انتهای ´5) و وسط ژن است. با شیوعی کمتر،

جدول ۷-۴۶۲e دیستروفی‌های عضلانی کمربند اندامی اتوزومی مغلوب (LGMDها)

بیماری	علایم بالینی	علایم آزمایشگاهی	پروتئین غیرطبیعی
LGMD2A	آغاز بیماری دهۀ اول یا دوم بالی‌شکل شدن کتف؛ بدون هیپرتروفی ساق پا؛ بدون ضعف عضلات قلبی یا تنفسی ضعف پروگزیمال و دیستال؛ ممکن است درهم‌کشیدگی‌هایی در آرنج، مچ دست، و انگشتان دست وجود داشته باشند	CK سرم ۱۵-۳ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است در بیوپسی عضله ممکن است رشته‌های عضلانی لبوله دیده شوند	کالپین-۳
LGMD2B	آغاز بیماری دهۀ دوم یا سوم ضعف عضلات پروگزیمال در آغاز، بعداً عضلات دیستال (ساق پا) درگیر می‌شوند میوپاتی میوشی، واریانتی از LGMD2B است که در آن، عضلات ساق پا در آغاز بیماری درگیر می‌شوند	CK سرم ۱۰۰-۳ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است التهاب در بیوپسی عضله ممکن است شبیه به پلی‌میوزیت به‌نظر برسد	دیسفرلین
LGMD2C-F	آغاز بیماری از کودکی تا نوجوانی وضعیت بالینی مشابه با دیستروفی‌های عضلانی دوشن و بکر عملکرد شناختی طبیعی	CK سرم ۱۰۰-۵ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است	سارکوگلیکان‌های گاما، آلفا، بتا، دلتا
LGMD2G	آغاز بیماری ۱۵-۱۰ سالگی ضعف عضلات پروگزیمال ودیستال	CK سرم ۱۷-۳ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است در بیوپسی عضله ممکن است واکوئل‌های لبه‌دار دیده شوند	تله‌تونین
LGMD2H	آغاز بیماری دهۀ اول تا سوم ضعف عضلات پروگزیمال	CK سرم ۲۵-۲ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است	ژن TRIM32
LGMD2I	آغاز بیماری دهۀ اول تا سوم وضعیت بالینی مشابه با دیستروفی‌های عضلانی دوشن یا بکر کاردیومیوپاتی و نارسایی تنفسی ممکن است به‌صورت زودرس و قبل از ضعف قابل‌ملاحظه رخ دهند عملکرد شناختی طبیعی	CK سرم ۳۰-۱۰برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است	پروتئین مرتبط با فوکوتین
LGMD2J[a]	آغاز بیماری دهۀ اول تا سوم ضعف بخش پروگزیمال اندام تحتانی ضعف خفیف دیستال ضعف پیشرونده سبب زمین‌گیر شدن بیمار می‌شود	CK سرم ۲-۱/۵ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است در بیوپسی عضله واکوئل‌های لبه‌دار دیده می‌شوند	تیتین
LGMD2K	معمولاً در دوران شیرخوارگی و به‌صورت سندرم واکر-واربورگ تظاهر می‌کند ولی می‌تواند در اوایل دوران بزرگسالی و با ضعف پروگزیمال و فقط اختلالات جزئی CNS نیز تظاهر نماید	CK ۲۰-۱۰ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است	POMT1

جدول ۷-۴۶۲e دیستروفی‌های عضلانی کمربند اندامی اتوزومی مغلوب (LGMDها) ـــ ادامه

بیماری	علایم بالینی	علایم آزمایشگاهی	پروتئین غیرطبیعی
LGMD2L	در دوران کودکی یا بزرگسالی تظاهر می‌کند ممکن است با میالژی و آتروفی عضلهٔ چهارسر تظاهر کند برخی بیماران با درگیری زودهنگام ساق پا در دههٔ دوم زندگی مراجعه کرده، و شبیه به میوپاتی میوشی (دیسفرلینوپاتی) به‌نظر می‌رسند	CK ۲۰-۸ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندهٔ میوپاتی است	آنوکتامین ۵
LGMD2M	معمولاً در دورهٔ شیرخوارگی و به‌صورت دیستروفی عضلانی مادرزادی فوکویاما تظاهر می‌کند، ولی می‌تواند در اوایل دوران بزرگسالی و با ضعف پروگزیمال و فقط اختلالات جزئی CNS نیز تظاهر نماید	CK ۵۰-۱۰ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندهٔ میوپاتی است	فوکوتین
LGMD2N	معمولاً در دوران شیرخوارگی و به‌صورت بیماری عضله- چشم- مغز تظاهر می‌کند، ولی می‌تواند در اوایل دوران بزرگسالی و با ضعف پروگزیمال و فقط اختلالات جزئی CNS نیز تظاهر نماید	CK ۲۰-۵ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندهٔ میوپاتی است	POMGnT1
LGMD2O	معمولاً در دوران شیرخوارگی و به‌صورت سندرم واکر- واربورگ تظاهر می‌کند، ولی می‌تواند در اوایل دوران بزرگسالی و با ضعف پروگزیمال و فقط اختلالات جزئی CNS نیز تظاهر نماید	CK ۲۰-۵ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندهٔ میوپاتی است	POMT2
LGMD2P	یک مورد گزارش شده که در اوایل دوران کودکی تظاهر کرده است	CK بیش از ۱۰ برابر طبیعی	آلفا- دیستروگلیکان
LGMD2Q	آغاز بیماری در شیرخوارگی تا دههٔ چهارم است؛ ضعف پروگزیمال؛ ممکن است دچار افتادگی پلک و ضعف عضلات خارج‌چشمی باشد؛ اپیدرمولیز بولوزا (نوعی سندرم میاستنیک مادرزادی نیز قلمداد می‌شود)	CK متغیر است، ولی معمولاً فقط افزایش خفیفی دارد EMG نشان‌دهندهٔ میوپاتی است در تحریک مکرر عصب ممکن است کاهش دیده شود	پلکتین- ۱
LGMD2R	LGMD1E را ببینید (جدول ۶-۴۶۲e)	LGMD1E را ببینید	دسمین
LGMD2S	آغاز بیماری در شیرخوارگی تا دههٔ ششم ضعف پروگزیمال اختلالات چشمی شایع هستند؛ کُره و آتاکسی تنه کم‌توانی ذهنی خفیف تا متوسط نژاد هوتریت	CK ۲۰-۱/۵ برابر طبیعی	TRAPC11

a. میوپاتی دیستال نوع آد، شکلی از کمبود یا نقص در تیتین است که فقط با ضعف عضلات دیستال همراه می‌باشد (جدول ۹-۴۶۲e را ببینید).

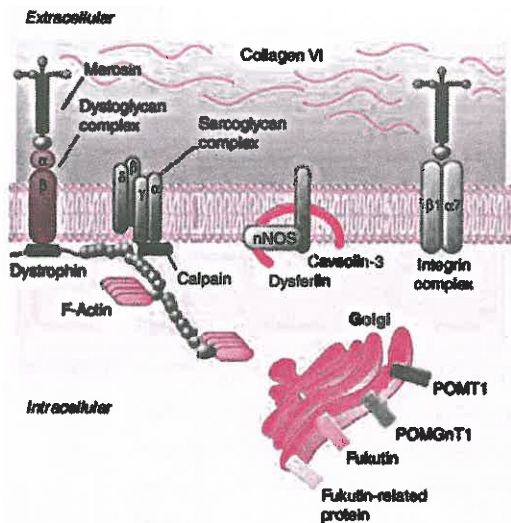
علایم اختصاری: CK، کراتین کیناز؛ EMG، الکترومیوگرافی؛ MFM، میوپاتی میوفیبریلی؛ NCS، بررسی‌های هدایت عصبی؛ POMT1، پروتئین- O- مانوزیل‌ترانسفراز ۱؛ POMT1، پروتئین- O- مانوزیل‌ترانسفراز ۲؛ POMGNT1، مانوز بتا ۱،۲- ان- استیل‌گلوکوزامینیل‌ترانسفراز متصل به O؛ TNPO3، ترانس‌پورتین ۳؛ TRAPC11، زیرواحد ۱۱ از کمپلکس ذرهٔ پروتئین ناقل.

دیستروفی دوشن در اثر مضاعف‌شدگی ژن یا جهش نقطه‌ای رخ می‌دهد. شناسایی یک جهش خاص، تشخیص قطعی را امکان‌پذیر ساخته، بررسی دقیق ناقلان بالقوه را ممکن می‌سازد، و برای تشخیص پیش از تولد نیز مفید است.

تشخیص دیستروفی دوشن را می‌توان با انجام تحلیل وسترن بلات بر روی نمونه‌های بیوپسی عضله نیز مطرح کرد، زیرا با این روش، اختلالاتی در کمیت و وزن مولکولی پروتئین دیستروفین مشاهده می‌شود. به‌علاوه، می‌توان از رنگ‌آمیزی ایمنی- سلولی- شیمیایی عضله با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد دیستروفین بهره گرفت و فقدان یا کمبود دیستروفین را در غشای سارکولمی نشان داد. ناقلان این بیماری ممکن است الگوی موزائیک را نشان دهند، ولی تحلیل دیستروفین بر روی نمونه‌های بیوپسی عضله برای شناسایی افراد ناقل، قابل اعتماد نیست.

روند بیماریزایی دیستروفین، بخشی است از یک مجموعهٔ بزرگ از گلیکوپروتئین‌ها و پروتئین‌های سارکولمی (شکل ٦-٤٦٢e). دیستروفین به F- اکتین در پایانهٔ آمینی و به بتا- دیستروگلیکان در پایانهٔ کربوکسیل‌اش متصل می‌شود. بتا- دیستروگلیکان با آلفا- دیستروگلیکان تشکیل کمپلکس داده، و به لامینین موجود در ماتریکس خارج‌سلولی (ECM) متصل می‌گردد. لامینین دارای یک ساختمان مولکولی هتروتریمری است که به‌شکل صلیب آرایش یافته است و یک زنجیرهٔ سنگین و دو زنجیرهٔ سبک بتا- ۱ و گاما- ۱ دارد. زنجیرهٔ سنگین لامینین عضلهٔ اسکلتی، لامینین آلفا- ۲ نامیده می‌شود. پروتئین‌های کلاژن IV و VI نیز در ECM یافت می‌شوند. پروتئین‌های سارکوگلیکان تراغشایی نیز همانند بتا- دیستروگلیکان، به دیستروفین متصل می‌شوند؛ این پنج پروتئین (که سارکوگلیکان آلفا تا اپسیلون نامیده می‌شوند)، کمپلکس‌های محکمی را با یکدیگر تشکیل می‌دهند. به‌تازگی، پژوهشگران دریافته‌اند که سایر پروتئین‌های غشایی که در ایجاد دیستروفی عضلانی نقش دارند، اتصالی سست با اجزای تشکیل‌دهندهٔ کمپلکس دیستروفین برقرار می‌سازند، که از میان آنها می‌توان به کاوئولین- ۳، آلفا- ۷ اینتگرین، و کلاژن VI اشاره کرد.

دیستروفین در سمت سیتوپلاسمی غشای سلول عضلانی قرار دارد، و با دو کمپلکس پروتئینی تراغشایی یعنی



شکل ۶- ۴۶۲e **برخی مولکول‌های خاص مرتبط با دیستروفی عضلانی،** که در غشای سلولی و کمپلکس گلژی قرار دارند.

دیستروگلیکان‌ها و سارکوگلیکان‌ها تشکیل کمپلکس می‌دهد. دیستروگلیکان‌ها به نوعی پروتئین ماتریکس خارج‌سلولی به‌نام مروزین متصل می‌شوند که خود نیز با اینتگرین‌های بتا- ۱ و آلفا- ۷ تشکیل کمپلکس می‌دهد (جدول‌های ٥-٤٦٢e، ٦-٤٦٢e، و ٧-٤٦٢e). دیسفرلین با کاوئولین- ۳ تشکیل کمپلکس می‌دهد که خود به نیتریک اکسید سنتاز نورونی یا nNOS متصل می‌شود، ولی با پروتئین‌های مرتبط با دیستروفین یا اینتگرین‌ها تشکیل کمپلکس نمی‌دهد. در برخی دیستروفی‌های مادرزادی و دیستروفی‌های عضلانی کمربند اندامی (LGMDها)، عملکرد آنزیم‌های مختلفی که آلفا- دیستروگلیکان را گلیکوزیله می‌کنند، از بین می‌رود، و همین امر سبب مهار اتصال صحیح به مروزین می‌گردد: POMT1، POMT2، POMGnT1، فوکوتین، پروتئین مرتبط با فوکوتین، و LARGE.

به‌نظر می‌رسد که کمپلکس دیستروفین- گلیکوپروتئین، سبب پایدارسازی سارکولم می‌شود، هرچند که عملکرد هر یک از اجزای این کمپلکس هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. کمبود یا نقص در یک عضو این کمپلکس می‌تواند سبب ایجاد اختلالاتی در اجزای دیگر آن شود. برای مثال، کمبود یا نقص اولیهٔ دیستروفین (دیستروفی دوشن) می‌تواند سبب از بین رفتن

سارکوگلیکان‌ها و دیستروگلیکان به‌صورت ثانویه شود. از بین رفتن یک سارکوگلیکان واحد به‌صورت اولیه (به مبحث «دیستروفی عضلانی کمربند اندامی» در ادامه رجوع کنید)، سبب از بین رفتن سایر سارکوگلیکان‌های موجود در غشای مربوطه به‌صورت ثانویه می‌شود، بدون آنکه تأثیر یکنواختی بر دیستروفین وارد آید. در هر حال، مختل شدن کمپلکس‌های دیستروفین- گلیکوپروتئین سبب تضعیف سارکولم و ایجاد پارگی در غشا و آغاز آبشاری از وقایع می‌شود که به نکروز رشتهٔ عضلانی منجر می‌گردد. این توالی رویدادها، به‌صورت مکرر در زندگی بیمار دچار دیستروفی عضلانی رخ می‌دهد.

درمان دیستروفی عضلانی دوشن

گلوکوکورتیکوئیدها، که به‌صورت پردنیزون با دوز ۰/۷۵mg/kg در روز تجویز می‌شوند، سبب کاهش چشمگیر سرعت پیشرفت دیستروفی دوشن تا مدت **حداکثر ۳ سال** می‌شوند. برخی بیماران نمی‌توانند درمان با گلوکوکورتیکوئیدها را تحمل کنند؛ افزایش وزن و افزایش خطر شکستگی، به‌ویژه عامل بازدارنده‌ای برای برخی پسر بچه‌ها قلمداد می‌شود. در بیماری دوشن نیز همانند سایر دیستروفی‌های با توارث مغلوب که تصور می‌شود در اثر از بین رفتن عملکرد یک ژن عضلانی بسیار مهم ایجاد می‌شوند، این خوش‌بینی وجود دارد که درمان‌های نوین (که یا ژن ناقص یا پروتئین غایب را جایگزین می‌کنند و یا اصلاحات پایین‌دستی را اعمال می‌نمایند [مانند عبور از اگزون‌های جهش‌یافته یا خواندن از میان جهش‌هایی که کدون‌های توقف را ایجاد می‌کنند]) بتوانند در درمان این بیماری مفید واقع شوند.

دیستروفی عضلانی بکر

این شکل از دیستروفی عضلانی وابسته به X مغلوب که شدت کمتری دارد، در اثر اختلالات آللی همان ژن مسئول ایجاد دیستروفی دوشن ایجاد می‌گردد. میزان شیوع دیستروفی عضلانی بکر، حدود ۱۰ برابر کمتر از دوشن است.

علایم بالینی الگوی تحلیل‌رفتگی عضلانی در دیستروفی عضلانی بکر، شباهت بسیاری به الگوی مشاهده شده در دوشن دارد. عضلات پروگزیمال، به‌ویژه در اندام‌های تحتانی، درگیری بارزی دارند. با پیشرفت بیماری، ضعف حالت منتشر بیشتری پیدا می‌کند. ضعف چشمگیر عضلات صورت، از علایم این بیماری نیست. هیپرتروفی عضلات به‌ویژه عضلات ساق پا، **از یافته‌های زودرس و بارز است.**

اکثر بیماران دچار دیستروفی بکر، مشکلات خود را نخستین بار در بین سنین ۵ تا ۱۵ سالگی تجربه می‌کنند، هرچند بیماری ممکن است در دهۀ سوم یا چهارم یا حتی دیرتر نیز آغاز شود. بنا به تعریف، بیماران دچار دیستروفی بکر، پس از **سن ۱۵ سالگی می‌توانند راه‌بروند**، درحالی‌که بیماران دچار دیستروفی دوشن تا سن ۱۲ سالگی محدود به صندلی چرخ‌دار می‌شوند. طول عمر مورد انتظار برای بیماران دچار دیستروفی بکر، کاهش می‌یابد، ولی **اکثر آنان تا دهۀ** چهارم یا پنجم زنده می‌مانند.

عقب‌ماندگی ذهنی ممکن است در دیستروفی بکر دیده شود، ولی میزان شیوع آن به‌اندازۀ دوشن نیست. درگیری قلبی در دیستروفی بکر رخ داده و می‌تواند سبب ایجاد نارسایی قلبی شود؛ برخی بیماران فقط با نارسایی قلبی تظاهر می‌کنند. از سایر تظاهراتی که شیوع کمتری دارند می‌توان به افزایش بدون علامت CK در خون، میالژی بدون ضعف، و میوگلوبینوری اشاره کرد.

علایم آزمایشگاهی سطوح سرمی CK، نتایج EMG، و یافته‌های بیوپسی عضله شباهت بسیاری به این یافته‌ها در دیستروفی دوشن دارند. تشخیص دیستروفی عضلانی بکر مستلزم انجام تحلیل وسترن بلات بر روی نمونه‌های بیوپسی عضله (که کاهش میزان دیستروفین یا غیر طبیعی بودن اندازۀ آن را نشان می‌دهد) یا تحلیل جهش بر روی DNA به‌دست آمده از لکوسیت‌های خون محیطی است. در تست‌های ژنتیک، حذف یا مضاعف‌شدگی ژن دیستروفین در ۶۵ درصد بیماران دچار دیستروفی بکر دیده می‌شود، که تقریباً معادل همان درصد مشاهده شده در دیستروفی دوشن می‌باشد. در هر دو نوع **دیستروفی بکر و دوشن، اندازۀ حذف DNA نمی‌تواند شدت** بالینی را پیش‌بینی کند؛ معهذا، در قریب به ۹۵ درصد بیماران دچار دیستروفی بکر، حذف DNA سبب تغییر چارچوب خوانش ترجمه‌ای RNA پیامبر نمی‌شود. این جهش‌های «درون-

چارچوبی» امکان تولید مقداری دیستروفین را فراهم می‌آورند، که وجود دیستروفین تغییر یافته (و نه عدم وجود دیستروفین) را در تحلیل وسترن بلات توجیه می‌نماید.

درمان دیستروفی عضلانی بکر

تجویز گلوکوکورتیکوئیدها، به‌حد کافی در دیستروفی بکر مورد مطالعه قرار نگرفته است.

دیستروفی عضلانی کمربند اندامی

سندرم LGMD بیانگر بیش از یک اختلال است. هر دو جنس مذکر و مؤنث مبتلا می‌شوند، و سن آغاز بیماری از اواخر دهۀ نخست تا دهۀ چهارم زندگی متغیر است. LGMDها معمولاً با ضعف پیشروندۀ عضلات کمربند لگنی و شانه‌ای تظاهر می‌کنند. نارسایی تنفسی ناشی از ضعف دیافراگم نیز ممکن است همانند کاردیومیوپاتی، ایجاد شود.

تقسیم‌بندی نظام‌مند LGMD بر اساس توارث اتوزومی غالب (LGMD1) و اتوزومی مغلوب (LGMD2) استوار است. در این تقسیم‌بندی، از نظام حروف الفبایی استفاده می‌شود که بر مبنای اسکلت LGMD1 و LGMD2 بنیان نهاده شده است (LGMD1A، LGMD2A و غیره). حروف مربوط به این اختلالات، به‌ترتیبی که ارتباط کروموزومی‌شان کشف شده است، تعیین می‌گردند. در نتیجه، فهرستی با قابلیت گسترش بی‌نهایت از بیماری‌ها به‌دست می‌آید که خلاصه‌ای از آن در جدول‌های ٦-٤٦٢e و ٧-٤٦٢e ارائه شده است. البته هیچ‌یک از این بیماری‌ها، به‌اندازۀ دیستروفینوپاتی‌ها شایع نیستند؛ مع‌هذا، داده‌های مربوط به شیوع LGMDها به‌طور نظام‌مند برای هیچ جمعیت بزرگ ناهمگونی گردآوری نشده است. در جمعیت‌های بالینی ارجاع‌شده، کمبود یا نقص پروتئین مرتبط با فوکوتین (FKRP) یا همان LGMD2I، کالپینوپاتی (LGMD2A)، آنوکتامینوپاتی (LGMD2L)، و تا حدی کمتر دیسفرلینوپاتی (LGMD2B) به‌عنوان شایع‌ترین اختلالات تظاهر کرده‌اند.

دیستروفی عضلانی اِمری- دریفوس

حداقل پنج شکل متمایز به‌لحاظ ژنتیکی از دیستروفی عضلانی امری- دریفوس (EDMD) وجود دارند. جهش‌های رخ‌داده در اِمرین، شایع‌ترین علت EDMD وابسته به X هستند، هرچند که جهش‌های رخ‌داده در ژن *FHL1* نیز ممکن است با فنوتیپ مشابهی همراه باشند که البته آن نیز به‌صورت وابسته به X به‌ارث می‌رسد. جهش‌های رخ‌داده در ژن لامین A/C، شایع‌ترین علت ایجاد EDMD اتوزومی غالب (که LGMD1B نیز نامیده می‌شود) به‌شمار می‌روند، و ضمناً از علل شایع کاردیومیوپاتی ارثی نیز قلمداد می‌شوند. با شیوعی کمتر، EDMD اتوزومی غالب ناشی از جهش‌هایی در نِسپرین- ۱، نسپرین- ۲، و *TMEM43* گزارش شده است.

علایم بالینی درهم‌کشیدگی‌های بارز را می توان در اوایل دوران کودکی و سنین نوجوانی تشخیص داد که اغلب پیش از ضعف عضلانی رخ می‌دهند. این درهم‌کشیدگی‌ها در سرتاسر سیر بیماری باقی مانده و در آرنج، مچ پا، و گردن دیده می‌شوند. ضعف عضلانی ابتدا عضلات بازو و نازک‌نی را درگیر ساخته و سپس گسترش یافته و توزیع کمربند اندامی پیدا می‌کند. کاردیومیوپاتی، بالقوه تهدید کنندۀ حیات بوده و می‌تواند سبب مرگ ناگهانی شود. طیفی از اختلالات در هدایت و ریتم دهلیزی، شامل فیبریلاسیون دهلیزی و فلج و بلوک قلبی دهلیزی- بطنی است. برخی بیماران دچار کاردیومیوپاتی اتساعی هستند. ناقلان مؤنث واریانت وابسته به X، ممکن است دچار تظاهرات قلبی باشند که اهمیت بالینی پیدا کنند.

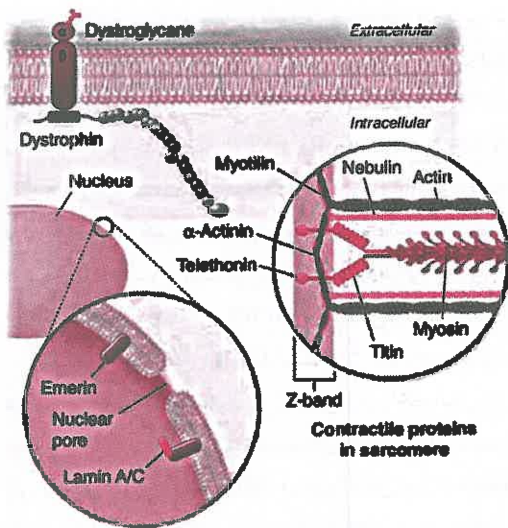
علایم آزمایشگاهی CK سرمی ممکن است ۱۰-۲ برابر افزایش یابد. در EMG، علایم میوپاتی دیده می‌شود. بیوپسی از عضله معمولاً وجود علایم دیستروفیک غیر اختصاصی را نشان می‌دهد، هرچند در موارد ناشی از جهش در *FHL1*، علایم میوپاتی میوفیبریلی مشاهده می‌گردند. در بررسی ایمنی- بافتی- شیمیایی، رنگ نگرفتن امرین در هستۀ سلول‌های عضلانی در EDMD وابسته به X ناشی از جهش در امرین دیده می‌شود.

EDMD وابسته به X معمولاً در اثر نقایصی در ژن امرین ایجاد می‌شود که نوعی پروتئین پوشش هسته‌ای را رمزگردانی می‌کند. جهش‌های *FHL1* نیز از علل ایجاد دیستروفی کتفی- نازک‌نئی وابسته به X هستند، ولی می‌توانند با شکل وابسته به X از EDMD نیز تظاهر کنند. حالت اتوزومی غالب این بیماری می‌تواند در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن‌های زیر ایجاد گردد: ژن

LMNA که لامین A و C را رمزگردانی می‌کند؛ ژن پروتئین پوشش هسته‌ای سیناپسی شمارهٔ ۱ (*SYNE1*) یا شمارهٔ ۲ (*SYNE2*) که به‌ترتیب نسپرین-۱ و نسپرین-۲ را رمزگردانی می‌کنند؛ و به‌تازگی در ژن *TMEM43* که LUMA را رمزگردانی می‌کند. این پروتئین‌ها، از اجزای تشکیل‌دهندهٔ ضروری شبکهٔ رشته‌ای زیربنایی غشای درونی هسته به‌شمار می‌روند. از بین رفتن تمامیت ساختاری پوشش هسته در اثر ایجاد اختلالاتی در امرین، لامین A/C، نسپرین-۱، نسپرین-۲، و LUMA سبب ایجاد فنوتیپ‌های هم‌پوشان می‌شود (شکل ۷-e۴۶۲).

درمان دیستروفی عضلانی امری- دریفوس

مراقبت‌های حمایتی باید برای کم‌توانی عصبی- عضلانی (و از جمله وسایل کمکی جهت تحرک بیمار در صورت لزوم) انجام گیرند. ایجاد کشش بر روی درهم‌کشیدگی‌ها دشوار است. درمان کاردیومیوپاتی و آریتمی (مانند استفادهٔ زودهنگام از دفیبریلاتور یا ضربان‌ساز قلبی) می‌تواند جان بیمار را نجات دهد.



شکل ۷-e۴۶۲ برخی پروتئین‌های خاص مرتبط با دیستروفی عضلانی، که در غشای هسته و سارکومر قرار دارند. همان‌طور که در تصاویر بزرگنمایی دیده می‌شود، امرین و لامین A/C اجزای تشکیل دهندهٔ غشای درونی هسته هستند. چندین پروتئین مرتبط با دیستروفی در سارکومر وجود دارند، از جمله تیتین، نبولین، کالپائین، تله‌تونین، اکتینین، و میوتیلین. موقعیت کمپلکس دیستروفین- دیستروگلیکان نیز نشان داده شده است.

دیستروفی عضلانی مادرزادی (CMD)

این یک مقولهٔ واحد نبوده، بلکه گروهی از اختلالات با درجات متغیری از ضعف عضلانی، اختلال در CNS، و اختلالات چشمی را در بر می‌گیرد.

علایم بالینی CMDها به‌عنوان یک گروه، در بدو تولد یا در چند ماه نخست زندگی و به‌صورت هیپوتونی و ضعف عضلانی پروگزیمال یا منتشر تظاهر می‌کنند. هیپرتروفی عضلهٔ ساق پا در برخی بیماران دیده می‌شود. عضلات صورت ممکن است ضعیف باشند، ولی سایر عضلاتی که از عصب‌های جمجمه‌ای عصب می‌گیرند، سالم باقی می‌مانند (مثلاً، عضلات خارج‌چشمی طبیعی هستند). اکثر بیماران دچار درهم‌کشیدگی‌های مفصلی با درجاتی متغیر در آرنج، مفصل هیپ، زانو، و مچ پا هستند. درهم‌کشیدگی‌هایی که در بدو تولد وجود دارند، *آرتروگریپوز* نامیده می‌شوند. نارسایی تنفسی ممکن است در برخی موارد مشاهده گردد.

CNS در برخی شکل‌های CMD درگیر می‌شود. در کمبود یا نقص مروزین و FKRP، هیپومیلیناسیون مغزی ممکن است در MRI مشاهده گردد، هرچند که فقط تعداد اندکی از بیماران دچار عقب‌ماندگی ذهنی و تشنج هستند. اختلال شدید مغزی در سه شکل از دیستروفی عضلانی مادرزادی وجود دارد که عبارت‌اند از: دیستروفی عضلانی مادرزادی فوکویاما (FCMD)، بیماری عضله- چشم- مغز (MEB)، و سندرم واکر- واربورگ (WWS). در هر سه بیماری مزبور، بیماران به‌شدت ناتوان هستند. در بیماری MEB و WWS (ولی نه در FCMD)، اختلالات چشمی سبب مختل شدن دید می‌شوند. WWS شدیدترین دیستروفی عضلانی مادرزادی بوده، و تا سن یک‌سالگی سبب مرگ می‌شود.

علایم آزمایشگاهی در تمامی این بیماری‌ها، CK سرمی به‌شدت افزایش می‌یابد. در EMG، علایم میوپاتی دیده شده و در بیوپسی از عضله نیز علایم دیستروفیک غیر اختصاصی مشاهده می‌گردند. مروزین، یا زنجیرهٔ α_2 لامینین (که نوعی

پروتئین لایهٔ پایه است)، در کمبود یا نقص مروزین در رشته‌های عضلانی اطراف وجود ندارد. بیوپسی از پوست نیز می‌تواند کمبود زنجیرهٔ α_2 لامینین را نشان دهد. در اختلالات دیگر (کمبود یا نقص FKRP، FCMD، بیماری MEB، WWS)، رنگ‌آمیزی غیر طبیعی آلفا- دیستروگلیکان در عضله دیده می‌شود. در کمبود یا نقص مروزین، هیپومیلیناسیون مغزی شایع بوده، و انواع گوناگونی از ناهنجاری‌های مغزی در FCMD، بیماری MEB و WWS مشاهده می‌گردند.

تمامی شکل‌های CMD، اختلالات اتوزومی مغلوب هستند. ارتباطات کروموزومی و نقایص ژنی اختصاصی، در جدول ۸-e۴۶۲ ارائه شده‌اند. به‌استثنای مروزین، سایر نقایص ژنی بر روی گلیکوزیلاسیون آلفا- دیستروگلیکان پس از ترجمه تأثیر می‌گذارند. پژوهشگران معتقدند این اختلال، سبب مختل شدن اتصال به مروزین و در نتیجه ضعیف شدن کمپلکس دیستروفین- گلیکوپروتئین، ناپایداری غشای عضله، و/ یا اختلالاتی در انقباض عضله می‌شود. CMDهای دارای فنوتیپ‌های مغزی و چشمی، احتمالاً با اختلال در گلیکوزیلاسیون پروتئین‌های دیگری نیز همراه هستند که فنوتیپ‌های شدیدتر را توجیه می‌کند.

درمان — دیستروفی عضلانی مادرزادی

هیچ‌گونه درمان اختصاصی برای CMD وجود ندارد. نشستن صحیح بر روی صندلی چرخ‌دار مهم است. برای برخی بیماران، درمان صرع و تظاهرات قلبی الزامی است.

دیستروفی میوتونیک

دیستروفی میوتونیک، *دیستروفیا میوتونیکا* (DM) نیز نامیده می‌شود. این بیماری حداقل از دو اختلال بالینی تشکیل یافته که دارای فنوتیپ‌های هم‌پوشان و نقایص ژنتیکی مولکولی متمایز هستند: دیستروفی میوتونیک نوع ۱ (DM1)، که همان بیماری کلاسیکی است که در ابتدا توسط اشتاینرت شرح داده شد، و دیستروفی میوتونیک نوع ۲ (DM2)، که *میوپاتی میوتونیک پروگزیمال* (PROMM) نیز نامیده می‌شود.

علایم بالینی تظاهر بالینی DM1 بسیار متغیر بوده و دستگاه‌های پرشمار دیگری به‌غیر از عضله را نیز درگیر می‌سازد. بیماران مبتلا به‌دلیل ضعف و آتروفی عضلات صورت، ماستر (ماضغه)، و گیجگاهی، دارای نمای تیپیک «صورت تبر کوچک[1]» هستند. طاسی پیشانی نیز از وجوه مشخصهٔ این بیماری است. عضلات گردن و از جمله عضلات فلکسور و هر دو عضلهٔ استرنوکلئیدوماستوئید، و عضلات دیستال اندام‌ها در اوایل سیر بیماری درگیر می‌شوند. ضعف عضلات اکستانسور مچ دست، اکستانسور انگشتان، و عضلات درونی دست، عملکرد را مختل می‌سازد. ضعف عضلهٔ خم‌کنندهٔ کف پا به پشت، می‌تواند سبب افتادگی پا شود. عضلات پروگزیمال در سرتاسر سیر بیماری، قوی‌تر باقی مانده، هرچند آتروفی و ضعف عضلات چهارسر به‌صورت انتخابی در بسیاری از بیماران دیده می‌شود. درگیری کام، حلق، و زبان، سبب ایجاد تکلم دیس‌آرتریک، صدای تو- دماغی، و مشکلاتی در بلع می‌شود. برخی بیماران دچار ضعف دیافراگم و عضلات بین‌دنده‌ای شده، که موجب نارسایی تنفسی می‌گردد.

میوتونی که معمولاً تا سن ۵ سالگی تظاهر می‌کند، با دق بر روی برآمدگی تنار، زبان، و عضلات اکستانسور مچ دست قابل مشاهده است. میوتونی سبب کندی شل شدن مشت بسته پس از بستن آن به‌صورت ارادی و با قدرت زیاد می‌شود. تحلیل‌رفتگی پیشرفتهٔ عضلانی، سبب می‌شود که تشخیص میوتونی دشوارتر گردد.

اختلالات قلبی به‌طور شایع در بیماران مبتلا به DM1 رخ می‌دهند. اختلالات EMG شامل بلوک قلبی درجهٔ اول و درگیری‌های گسترده‌تر سیستم هدایتی هستند. بلوک کامل قلبی و مرگ ناگهانی ممکن است رخ دهد. نارسایی احتقانی قلب به‌ندرت رخ داده ولی می‌تواند در اثر کور پولمونالهٔ ثانویه به نارسایی تنفسی ایجاد گردد. فرو افتادگی دریچهٔ میترال نیز به‌طور شایع دیده می‌شود. از سایر علایم همراه می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: اختلالات ذهنی، پُرخوابی، کاتاراکت زیر کپسولی خلفی، آتروفی گنادها، مقاومت به انسولین، و کاهش تحرک مری و کولون.

دیستروفی میوتونیک مادرزادی، شکل شدیدتر DM1 بوده و در قریب به ۲۵ درصد شیرخواران مادران مبتلا رخ می‌دهد؛ و وجه مشخصهٔ آن عبارت است از ضعف شدید بولبار و صورت، نارسایی تنفسی گذرای نوزادی، و عقب‌ماندگی ذهنی.

1. Hatchet-faced

جدول ۸-۴۶۲e	دیستروفی‌های عضلانی مادرزادی[a]		
بیماری	**علایم بالینی**	**علایم آزمایشگاهی**	**پروتئین غیرطبیعی**
کمبود یا نقص مروزین	آغاز بیماری در بدو تولد همراه با هیپوتونی، درهم‌کشیدگی‌های مفصلی، تأخیر در دستیابی به معیارهای رشد و نموی، ضعف عضلانی منتشر هیپومیلیناسیون مغزی، و با شیوع کمتر، دیسپلازی قشر مغز هوش معمولاً طبیعی است، برخی بیماران دچار MR (حدود ۶ درصد) و تشنج (حدود ۸ درصد) هستند کمبود یا نقص نسبی سبب ایجاد فنوتیپ خفیف‌تر می‌شود (تصویر LGMD)	CK سرم ۳۵-۵ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندهٔ میوپاتی است NCS غیر طبیعی در برخی موارد	زنجیرهٔ α_2 لامینین
کمبود یا نقص پروتئین مرتبط با فوکوتین[a]	آغاز بیماری در بدو تولد یا اندکی پس از آن هیپوتونی و مشکلات تغذیه ضعف عضلات پروگزیمال، بویژه کمربند شانه‌ای هیپرتروفی عضلات اندام تحتانی درهم‌کشیدگی‌های مفصلی شناخت طبیعی	CK سرم ۵۰-۱۰ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندهٔ میوپاتی است NCS طبیعی	پروتئین مرتبط با فوکوتین
دیستروفی عضلانی مادرزادی فوکویاما[b]	آغاز بیماری در بدو تولد هیپوتونی، درهم‌کشیدگی‌های مفصلی ضعف عضلانی منتشر هیپرتروفی عضلات ساق پا تشنج، MR کاردیومیوپاتی	CK سرم ۵۰-۱۰ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندهٔ میوپاتی است NCS طبیعی در MRI هیدروسفالی و هیپومیلیناسیون در قطعهٔ پیشانی و در اطراف بطن‌ها دیده می‌شود	فوکوتین
بیماری عضله-چشم-مغز	آغاز بیماری در بدو تولد، هیپوتونی اختلالات چشمی شامل: نزدیک‌بینی پیشرونده، کاتاراکت، و تغییراتی در عصب بینایی، گلوکوم، و رنگدانه‌های شبکیه ضعف عضلانی پیشرونده درهم‌کشیدگی‌های مفصلی تشنج، MR	CK سرم ۲۰-۵ برابر طبیعی در MRI، هیدروسفالی، لیسنسفالی قلوه‌سنگی، هیپوپلازی جسم پینه‌ای و مخچه، و هیپومیلیناسیون مغزی دیده می‌شود	*اُ-* استیل-گلوکوزامینیل ترانسفراز (POMGnT1)
سندرم واکر-واربورگ[b]	آغاز بیماری در بدو تولد، هیپوتونی ضعف عضلانی پیشرونده درهم‌کشیدگی‌های مفصلی میکروفتالموس، دیسپلازی شبکیه، بوفتالموس، گلوکوم، کاتاراکت تشنج، MR	CK سرم ۲۰-۵ برابر طبیعی در MRI لیسنسفالی قلوه‌سنگی، هیدروسفالی، انانسفالوسل، و عدم وجود جسم پینه‌ای دیده می‌شود	*اُ-* مانوکسیل-ترانسفراز-۱ (POMT1)

a. همگی به‌صورت صفات مغلوب به‌ارث می‌رسند. b. میان اختلالات ناشی از نقص در گلیکولیزاسیون، همپوشانی فنوتیپی وجود دارد. در عضله، این امر به‌دلیل تغییر گلیکولیزاسیون دیستروگلیکان‌ها رخ می‌دهد؛ در مغز/ چشم، سایر پروتئین‌های گلیکوزیله درگیر هستند. به‌لحاظ بالینی، سندرم واکر- واربورگ شدیدتر بوده و مرگ تا ۱ سالگی رخ می‌دهد.

علایم اختصاری: CK، کرئاتین کیناز؛ EMG، الکترومیوگرافی؛ LGMD، دیستروفی عضلانی کمربند اندامی؛ MR، عقب‌ماندگی ذهنی؛ NCS، بررسی‌های هدایت عصبی.

و تطابق است. این بیماران برخلاف بیماران دچار بیماری‌هایی با آغاز حادتر ضعف عضلات چشم (مانند میاستنی گراو)، معمولاً از دوبینی شکایت ندارند.

علایم بالینی دیستروفی عضلانی چشمی- حلقی، آغازی دیررس دارد؛ و معمولاً در دهۀ چهارم تا ششم و با افتادگی پلک و/ یا دیسفاژی تظاهر می‌کند. اختلال عضلۀ خارج‌چشمی، در مرحلۀ ابتدایی کمتر بارز بوده، ولی بعداً ممکن است شدیدتر شود. مشکل بلع ممکن است ناتوان‌کننده شده و سبب تجمع ترشحات و دوره‌های مکرری از آسپیراسیون شود. ضعف خفیف گردن و اندام‌ها نیز رخ می‌دهد.

علایم آزمایشگاهی سطح سرمی CK می‌تواند دو تا سه برابر حد طبیعی باشد. یافته‌های میوپاتی در EMG، تیپیک هستند. در بیوپسی، رشته‌های عضلانی حاوی واکوئل‌های لبه‌دار بوده، و در زیر میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شود که حاوی حلقه‌های غشایی، تجمع گلیکوژن، و سایر بقایای غیر اختصاصی مرتبط با لیزوزوم‌ها می‌باشند. یک ویژگی متمایز دیستروفی چشمی- حلقی، همانا وجود رشته‌های توبولی با قطر ۸/۵ نانومتر در هستۀ سلول‌های عضلانی است.

دیستروفی چشمی- حلقی با الگوی اتوزومی غالب دارای نفوذ کامل به‌ارث می‌رسد. میزان بروز آن در کانادایی‌های فرانسوی‌تبار و خانواده‌های آمریکایی- اسپانیایی جنوب غرب ایالات متحده بالا است. بیماران پرشماری از تبار یهودیان اروپای شرقی و ایتالیایی گزارش شده‌اند. نقص مولکولی در دیستروفی عضلانی چشمی- حلقی، بسط جزئی یک مسیر تکرار پلی‌آلانین خفیف در نوعی پروتئین متصل شونده به RNAهای متعدد (PABP2) در عضله است.

درمان | دیستروفی چشمی- حلقی

دیسفاژی می‌تواند به کمبود تغذیۀ شدید و گرسنگی مفرط منجر شده، و همین امر، دیستروفی عضلانی چشمی- حلقی را به یک بیماری بالقوه تهدید کنندۀ حیات تبدیل ساخته است. میوتومی کریکوفارنژیال می‌تواند سبب بهبود بلع شود، هرچند از آسپیراسیون پیشگیری نمی‌کند. عصای ویژه پلک، می‌تواند در مواردی که افتادگی پلک مانع دید می‌گردد، سبب بهبود دید شود؛ بیماران نامزد شده برای عمل جراحی افتادگی پلک باید به‌دقت انتخاب شوند- بیمارانی که دچار ضعف شدید صورت هستند، برای انجام عمل جراحی مناسب نیستند.

میوپاتی‌های دیستال

گروهی از بیماری‌های عضلانی موسوم به میوپاتی‌های دیستال، از نظر تمایل‌شان به توزیع ضعف عضلانی در بخش‌های دیستال، حایز اهمیت هستند، زیرا این ویژگی، برخلاف اکثر بیماری‌های عضلانی همراه با ضعف پروگزیمال است. میوپاتی‌های دیستال مهم به‌طور خلاصه در جدول ۹-e۴۶۲ ارائه شده‌اند.

علایم بالینی *میوپاتی‌های دیستال نوع ولاندر، اُد، و مارکسبری- گریگز* همگی اختلالات ارثی غالب عضلات بخش دیستال اندام‌ها هستند که آغازی دیررس داشته و معمولاً پس از سن ۴۰ سالگی آغاز می‌شوند. میوپاتی دیستال ولاندر ترجیحاً عضلات اکستانسور انگشتان دست و مچ دست را درگیر می‌سازد، درحالی‌که سایر میوپاتی‌ها، با ضعف عضلۀ درشت‌نی قدامی همراه هستند که سبب افتادگی پیشروندۀ کف پا می‌شوند. *میوپاتی دیستال لینگ* نیز نوعی اختلال ارثی غالب است که با ضعف عضلۀ درشت‌نئی آغاز می‌گردد؛ مع‌هذا، وجه افتراق آن، همانا آغاز در دوران کودکی یا اوایل دوران بزرگسالی است. وجه افتراق *میوپاتی دیستال نوناکا* و *میوپاتی میوشی*، همانا توارث اتوزومی مغلوب و آغاز در اواخر نوجوانی یا دهۀ سوم زندگی است. میوپاتی نوناکا و ویلیامز، با ضعف عضلۀ درشت‌نئی قدامی همراه است، درحالی‌که میوپاتی میوشی از آن جهت منحصر به فرد است که عضلات گاستروکنمیوس ترجیحاً در آغاز بیماری درگیر می‌شوند. سرانجام اینکه، *میوپاتی‌های میوفیبریلی* (MFMها) گروهی از اختلالات ناهمگون به‌لحاظ بالینی و ژنتیکی هستند که با الگوی اتوزومی غالب یا مغلوب به‌ارث می‌رسند. لازم به ذکر است که میوپاتی مارکسبری- گریگز (ناشی از وقوع جهش در ZASP) و LGMD1B (ناشی از وقوع جهش در میوتیلین) در حقیقت زیرنوع‌هایی از میوپاتی میوفیبریلی به‌شمار می‌روند.

جدول ۹-۴۶۲e دیستروفی‌های عضلانی کمربند اندامی اتوزومی مغلوب (LGMDها)

بیماری	علایم بالینی	علایم آزمایشگاهی	پروتئین غیرطبیعی
میوپاتی دیستال ولاندر	آغاز بیماری در دهۀ پنجم ضعف در دست‌ها آغاز می‌شود پیشرفت آهسته با گسترش به بخش دیستال اندام‌های تحتانی طول عمر طبیعی	CK سرم ۳-۲ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است NCS طبیعی در بیوپسی عضله علایم دیستروفیک و واکوئل‌های لبه‌دار دیده می‌شوند	AD کروموزوم 2p13 TIA1
دیستروفی عضلانی درشت‌نئی (اُد)	آغاز بیماری دهۀ چهارم تا هشتم ضعف بخش دیستال اندام‌های تحتانی (توزیع درشت‌نئی) اندام‌های فوقانی معمولاً طبیعی هستند طول عمر طبیعی	CK سرم ۴-۲ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است NCS طبیعی در بیوپسی عضله علایم دیستروفیک و واکوئل‌های لبه‌دار دیده می‌شوند در خط M عضله، تیتین وجود ندارد	AD تیتین AR (همراه با ضعف پروگزیمال‌تر-LGMD2J)
میوپاتی دیستال مارکسبری-گریگز	آغاز بیماری دهۀ چهارم تا هشتم ضعف بخش دیستال اندام‌های تحتانی (توزیع درشت‌نئی) با پیشرفت به بخش دیستال اندام فوقانی و عضلات پروگزیمال	CK سرم معمولاً به‌میزان خفیف افزایش می‌یابد EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی تحریکی است در بیوپسی عضله واکوئل‌های لبه‌دار و علایم MFM دیده می‌شوند	AD پروتئین حاوی موتیف PDX برش خوردۀ متناوب نوار Z (ZASP)
میوپاتی دیستال لینگ	آغاز بیماری از دوران کودکی تا دهۀ سوم ضعف بخش دیستال اندام‌های تحتانی (توزیع درشت‌نئی) و مبتلا شدن عضلات فلکسور گردن به‌صورت زودرس ممکن است دچار کاردیومیوپاتی باشند	CK سرم طبیعی بوده یا به‌میزان خفیف افزایش می‌یابد در بیوپسی عضله معمولاً واکوئل‌های لبه‌دار دیده نمی‌شوند، ولی ممکن است اجسام هیالن با تجمع میوزین مشاهده شود رسوبات فراوانی از زنجیرۀ سنگین میوزین در رشته‌های عضلانی نوع ۱ دیده می‌شوند	AD زنجیرۀ سنگین شمارۀ ۷ میوزین
میوپاتی دیستال نوناکا (میوپاتی جسم انکلوزیونی ارثی اتوزومی مغلوب)	آغاز بیماری دهۀ دوم تا سوم ضعف بخش دیستال اندام‌های تحتانی (توزیع درشت‌نئی قدامی) ضعف خفیف بخش دیستال اندام فوقانی ممکن است به‌صورت زودرس تظاهر کند پیشرفت به سایر عضلات، ولی سالم ماندن چهارسر تحرک بیمار ممکن است ظرف مدت ۱۵-۱۰ سال از بین برود	CK سرم ۱۰-۳ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است NCS طبیعی در بیوپسی عضله علایم دیستروفیک به‌علاوۀ واکوئل‌های لبه‌دار و رشته‌های ۱۹-۱۵ نانومتری در داخل واکوئل‌ها دیده می‌شوند	AR ژن *GNE*: UDP-*N*- استیل‌گلوکوزامین ۲- اپیمراز/ *N* - استیل‌مانوزامین کیناز آللی نسبت به میوپاتی جسم انکلوزیونی ارثی
میوپاتی میوشی[a]	آغاز بیماری دهۀ دوم تا سوم ضعف اندام‌های تحتانی در عضلات کمپارتمان خلفی	CK سرم ۱۰۰-۲۰ برابر طبیعی EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی است NCS طبیعی	AR آللی نسبت به LGMD2B (جدول ۷-۴۶۲e را ببینید)

جدول ۹-۴۶۲e دیستروفی‌های عضلانی کمربند اندامی اتوزومی مغلوب (LGMDها) ــــ ادامه

بیماری	علایم بالینی	علایم آزمایشگاهی	پروتئین غیرطبیعی
	پیشرفت بیماری، سبب ایجاد ضعف در سایر گروه‌های عضلانی می‌شود تحرک بیمار در قریب به یکسوم موارد، ظرف مدت ۱۵-۱۰ سال از بین می‌رود	در بیوپسی عضله علایم دیستروفیک غیر اختصاصی اغلب به‌همراه ارتشاح سلول التهابی بارز دیده می‌شود؛ واکوئل‌های لبه‌دار وجود ندارند	دیسفرلین
میوپاتی ویلیامز	ضعف بخش دیستال اندام‌های تحتانی (توزیع درشت‌نئی قدامی)	در بیوپسی عضله واکوئل‌های لبه‌دار و علایم MFM دیده می‌شوند	وابسته به X فیلامین- C
میوپاتی‌های میوفیبریلی	آغاز بیماری از دوران کودکی تا دهۀ سوم ضعف بخش دیستال اندام‌های تحتانی (توزیع درشت‌نئی) و مبتلا شدن عضلات فلکسور گردن به‌صورت زودرس ممکن است دچار کاردیومیوپاتی باشند	CK سرم طبیعی بوده یا به‌میزان متوسط افزایش می‌یابد EMG نشان‌دهندۀ میوپاتی بوده و اغلب با تخلیه‌های میوتونیک همراه است در بیوپسی عضله، تجمع غیر طبیعی دسمین و سایر پروتئین‌ها، واکوئل‌های لبه‌دار، و اضمحلال میوفیبریلی دیده می‌شوند	از نظر ژنتیکی، ناهمگون است AD میوتیلین (که LGMD1A نیز نامیده می‌شود) ZASP (میوپاتی دیستال مارکسبری- گریگز را ببینید) فیلامین- C آلفا B کریستالین Bag3 تیتین DNAJB6 TNPO3 AR دسمین وابسته به X FHL1

a. فنوتیپ میوپاتی میوشی را می‌توان به‌همراه جهش‌هایی در ANO-5 که آنوکتامین ۵ را رمزگردانی می‌کند (و نسبت به LGMD2L آللی است) نیز مشاهده کرد.

علایم اختصاری: AD، اتوزومی غالب؛ AR، اتوزومی مغلوب؛ CK، کرئاتین کیناز؛ EMG، الکترومیوگرافی؛ MFM، میوپاتی میوفیبریلی؛ NCS، بررسی‌های هدایت عصبی.

علایم آزمایشگاهی اندازه‌گیری سطح سرمی CK در تشخیص میوپاتی میوشی بسیار مفید است، زیرا سطح آن در این بیماری به‌شدت افزایش می‌یابد. در EMG، علایم میوپاتی دیده می‌شود. در MFMها، تخلیه‌های میوتونیک یا میوتونیک کاذب شایع هستند. در بیوپسی از عضله، علایم دیستروفیک غیر اختصاصی دیده شده و در اغلب موارد (به‌استثنای میوپاتی‌های لینگ و میوشی)، واکوئل‌های لبه‌دار مشاهده می‌گردند. MFM با تجمع انکلوزیون‌های پرتراکم و نیز مواد بی‌شکل (که با رنگ‌آمیزی گوموری تری‌کروم بهتر دیده می‌شود) و گسیختگی میوفیبریل‌ها در زیر میکروسکوپ الکترونی همراه است. رنگ‌آمیزی ایمونولوژیکی گاهی می‌تواند تجمع دسمین و سایر پروتئین‌ها را در MFM، رسوبات فراوان زنجیرۀ سنگین میوزین در ناحیۀ زیر- سارکولمی رشته‌های عضلانی نوع ۱ را در میوپاتی لینگ، و کاهش یا فقدان دیسفرلین را در میوپاتی میوشی نشان دهد.

ژن‌های مبتلا و فرآورده‌های ژنی آنها در **جدول ۹-۴۶۲e** ارائه شده‌اند.

درمان میوپاتی‌های دیستال

برای از دست رفتن عملکرد دست، شغل‌درمانی توصیه می‌شود؛ ارتوزهای مچ‌پایی- پایی می‌توانند عضلات دیستال اندام تحتانی را حمایت کنند. MFMها می‌توانند با کاردیومیوپاتی (نارسایی احتقانی قلب یا آریتمی) و

نارسایی تنفسی همراه باشند که ممکن است درمان طبی را الزامی سازد. میوپاتی دیستال نوع لینگ نیز می‌تواند با نوعی کاردیومیوپاتی همراه باشد.

میوپاتی‌های مادرزادی

این اختلالات نادر، به‌دلیل وجود اختلالات ساختمانی و بافتی- شیمیایی اختصاصی در عضله، از دیستروفی‌های عضلانی افتراق داده می‌شوند. اگرچه این اختلالات عمدتاً اختلالات دوران شیرخوارگی و کودکی هستند، ولی سه شکل که ممکن است در دوران بزرگسالی تظاهر کنند، در این مبحث شرح داده خواهند شد: بیماری هستهٔ مرکزی، میوپاتی نخ‌مانند (میله‌ای)، و میوپاتی مرکز- هسته‌ای (میوتوبولی). میوپاتی سارکوتوبولی در اثر وقوع جهش‌هایی در *TRIM-32* رخ داده و مشابه LGMD2H است. در این مبحث، انواع دیگر مانند میوپاتی هستهٔ ریز (بیماری هستهٔ ریز متعدد)، میوپاتی بدن انگشت‌نگاره، و میوپاتی کلاهکی شرح داده نخواهند شد.

بیماری هستهٔ مرکزی

در بیماران مبتلا به بیماری هستهٔ مرکزی ممکن است کاهش حرکات جنین و نمایش بریچ دیده شود. هیپوتونی و تأخیر در دستیابی به معیارهای رشد و نموی حرکتی و به‌ویژه رامرفتن، شایع هستند. در مراحل بعدی دوران کودکی، بیماران دچار مشکلاتی در زمینهٔ بالا رفتن از پله‌ها، دویدن، و برخاستن از سطح زمین خواهند شد. در معاینه، ضعف مختصر عضلات صورت، فلکسور گردن، و پروگزیمال اندام‌ها وجود دارد. اندام تحتانی بیشتر از اندام فوقانی درگیر است. اختلالات اسکلتی شامل دررفتگی مادرزادی مفصل هیپ، اسکولیوز، و کف پای گود[1]، هستند؛ پا- چماقی نیز ممکن است رخ دهد. اکثر موارد، بدون پیشرفت بوده، ولی موارد استثنا نیز به‌وفور گزارش شده‌اند. حساسیت به هیپرترمی بدخیم را باید به‌عنوان یک عامل خطرساز بالقوه برای بیماران دچار بیماری هستهٔ مرکزی در نظر داشت. مطالعات اخیر پژوهشگران بر روی مجموعه‌ای از بیماران، نشان داده است که بسیاری از موارد میوپاتی محوری با شروع دیررس که در آنها بیماران با ستون فقرات خمیده (کامپتوکورمی) یا ضعف عضلات اکستانسور گردن (میوپاتی اکستانسور گردن) تظاهر می‌کنند، در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن گیرندهٔ ریانودین (*RYR1*) ایجاد می‌شوند. این امر، طیف جالب جهش‌های *RYR1* را نشان می‌دهد.

سطح سرمی CK معمولاً طبیعی است. در EMG با سوزن، الگوی میوپاتیک دیده می‌شود. در بیوپسی از عضله، رشته‌هایی با مناطق متمایز مرکزی یا خارج‌مرکزی (هسته) منفرد یا متعدد مشاهده می‌گردند که فاقد آنزیم‌های اکسیداتیو هستند. هسته‌ها، بیشتر در رشته‌های نوع ۱ تشکیل شده و بیانگر سارکومرهایی هستند که به‌خوبی آرایش نیافته و با جریان‌یافتن صفحهٔ CK همراه می‌باشند.

نحوهٔ توارث، مشخصاً اتوزومی غالب است؛ البته موارد تک‌گیر نیز ایجاد می‌شوند. همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، این میوپاتی در اثر وقوع جهش‌های نقطه‌ای در *RYR1* ایجاد می‌شود که رمزگردانی کانال آزادسازی کلسیم در شبکهٔ سارکوپلاسمی عضلهٔ اسکلتی را برعهده دارد؛ جهش‌های این ژن، علت برخی موارد از هیپرترمی بدخیم ارثی نیز به‌شمار می‌روند (فصل ۲۳). هیپرترمی بدخیم، نوعی بیماری آللی است؛ جهش‌های پایانهٔ C در ژن *RYR1* فرد بیمار را مستعد ابتلا به این عارضه می‌کنند.

درمان اختصاصی ضروری نبوده، ولی تأیید تشخیص بیماری هستهٔ مرکزی بسیار مهم است، زیرا این بیماران، استعداد شناخته‌شده‌ای نسبت به هیپرترمی بدخیم در حین بیهوشی دارند.

میوپاتی نخ‌مانند[2] (میله‌ای)

واژهٔ *نمالین* (برگرفته از واژهٔ یونانی «*nema*» به‌معنی «نخ»)، به وجود متمایز میله‌ها یا ساختمان‌های نخ‌مانند در رشته‌های عضلانی اشاره دارد. میوپاتی نخ‌مانند، به‌لحاظ بالینی ناهمگون است. شکل نوزادی شدید آن به‌صورت هیپوتونی و مشکلات تنفسی و تغذیه‌ای تظاهر می‌کند که سبب مرگ زودهنگام می‌شود. میوپاتی نخ‌مانند معمولاً در دوران شیرخوارگی یا کودکی و با تأخیر در دستیابی به معیارهای رشد و نموی حرکتی تظاهر می‌کند. سیر این بیماری بدون پیشرفت بوده یا پیشرفت آهسته‌ای دارد. نمای ظاهری، قابل توجه است زیرا صورت، بلند

1. Pes cavus

2. Nemaline

و باریک بوده؛ کام، قوس شدیدی دارد؛ و دهان نیز به‌دلیل پیش‌آمدگی آرواره، باز است. از سایر اختلالات اسکلتی می‌توان به بدشکلی‌های زیر اشاره کرد: سینه ناودانی[1]، کیفواسکولیوز، کف پای گود، و پا- چماقی. ضعف منتشر عضلات و ضعف عضلات صورت، و از جمله ضعف عضلات تنفسی، شایع است. ممکن است نوعی اختلال با آغاز در دوران بزرگسالی نیز دیده شود که با ضعف پروگزیمال یا دیستال پیشرونده همراه باشد. درگیری میوکارد گهگاه در هر دو شکل آغاز در دوران کودکی و بزرگسالی وجود دارد. سطح سرمی CK معمولاً طبیعی بوده یا اندکی افزایش می‌یابد. در EMG، الگوی میوپاتیک دیده می‌شود. در بیوپسی از عضله، دسته‌هایی از میله‌های کوچک (اجسام نخ‌مانند) دیده می‌شود که اغلب ولی نه منحصراً در سارکوپلاسم رشته‌های عضلانی نوع ۱ تشکیل می‌گردند. گهگاه می‌توان میله‌ها را نیز در هستهٔ سلول‌های عضلانی مشاهده کرد. در عضله، اغلب غلبهٔ رشتهٔ عضلانی نوع ۱ دیده می‌شود. میله‌ها، از مادهٔ صفحهٔ Z از رشتهٔ عضلانی نشأت می‌گیرند.

شش ژن با میوپاتی نخ‌مانند مرتبط هستند. پنج مورد از این ژن‌ها، پروتئین‌های مرتبط با رشتهٔ نازک را رمزگردانی می‌کنند، که بیانگر اختلال در سرهم‌شدن یا تعامل این ساختمان‌ها به‌عنوان سازوکار محوری است. اکثر موارد (و از جمله هر دو شکل نوزادی شدید و اوایل کودکی که به‌صورت اختلالات اتوزومی مغلوب به‌ارث می‌رسند) به‌دلیل جهش‌های رخ‌داده در ژن نبولین (*NEB*) ایجاد می‌شوند. شکل‌های نوزادی و کودکی، که عمدتاً به‌صورت اختلالات اتوزومی غالب به‌ارث می‌رسند، در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن a- اکتینین (*ACTA1*) عضلهٔ اسکلتی ایجاد می‌گردند. در شکل‌های خفیف‌تر این بیماری که با توارث اتوزومی غالب همراه هستند، جهش‌هایی در هر دو ژن a- تروپومیوزین آهسته (*TPM3*) و بتا- تروپومیوزین (*TPM2*) شناسایی شده‌اند که کمتر از ۳ درصد موارد را تشکیل می‌دهند. به‌نظر می‌رسد جهش‌های رخ‌داده در ژن تروپونین T عضله (*TNNT1*)، به جمعیت آمیش در آمریکای شمالی محدود باشند. جهش‌ها ممکن است در ژن *NEM6* نیز دیده شوند که رمزگردانی نوعی پروتئین مشهور BTB/Kelch را برعهده دارد. هیچ‌گونه درمان اختصاصی وجود ندارد.

1. Pectus excavatum

میوپاتی مرکزهسته‌ای (میوتوبولی)

سه واریانت متمایز از میوپاتی مرکز- هسته‌ای رخ می‌دهند. شکل نوزادی که *میوپاتی میوتوبولی* نیز نامیده می‌شود، با هیپوتونی شدید و ضعف در بدو تولد تظاهر می‌کند. شکل اواخر دوران شیرخواری- اوایل دوران کودکی، با تأخیر در دستیابی به معیارهای رشد و نموی حرکتی تظاهر می‌کند. پس از مدتی، مشکلاتی در دویدن و بالا رفتن از پله‌ها نیز آشکار می‌شوند. بدن نحیف مارفان- مانند، صورت باریک و بلند، و کام دارای قوس شدید، متداول هستند. اسکولیوز و پا چماقی ممکن است وجود داشته باشند. در اکثر بیماران، ضعف پیشرونده دیده می‌شود که برخی از آنان به صندلی چرخ‌دار نیاز پیدا می‌کنند. افتالموپلژی خارجی پیشرونده همراه با افتادگی پلک و درجات متغیری از اختلال در عضلات خارج‌چشمی، وجه مشخصهٔ هر دو شکل نوزادی و اواخر شیرخوارگی است. واریانت سوم، که شکل اواخر دوران کودکی- بزرگسالی است، در دههٔ دوم یا سوم آغاز می‌شود. بیماران مبتلا دارای حرکات کامل عضلات خارج‌چشمی بوده و به‌ندرت دچار افتادگی پلک هستند. ضعف خفیف اندام با پیشرفت آهسته وجود دارد که ممکن است در نواحی دیستال، بارزتر باشد (برای برخی از این بیماران، تشخیص بیماری شارکو- ماری- توث نوع ۲ [CMT2؛ فصل ۴۵۹] مطرح می‌شود).

در هر یک از این شکل‌ها، سطح CK طبیعی بوده یا مختصری افزایش می‌یابد. در بررسی‌های هدایت عصبی، کاهش دامنهٔ پتانسیل عمل مرکب عضلات دیستال دیده می‌شود، به‌ویژه در مواردی که در دوران بزرگسالی آغاز شده‌اند و به CMT2 شباهت دارند. در بررسی‌های EMG، اغلب نتایج مشخصی مشاهده می‌گردند، زیرا امواج مثبت نوک‌تیز و پتانسیل‌های فیبریلاسیون، تخلیه‌های پیچیده و مکرر، و به‌ندرت تخلیه‌های میوتونیک دیده می‌شوند. در نمونه‌های بیوپسی عضله در مقطع طولی، ردیف‌هایی از هسته‌های مرکزی وجود دارند که در اغلب موارد توسط هاله‌ای احاطه شده‌اند. در مقاطع عرضی، هسته‌های مرکزی در ۸۰-۲۵ درصد رشته‌های عضلانی یافت می‌شوند.

ژن مسبب ایجاد شکل نوزادی از میوپاتی مرکز- هسته‌ای، بر روی Xq28 قرار دارد؛ این ژن، میوتوبولارین را رمزگردانی می‌کند که نوعی پروتئین تیروزین فسفاتاز است. جهش‌های بدمعنی، جابجایی چارچوب، و محل برش، از بین رفتن عملکرد

میوتوبولارین را در افراد مبتلا پیش‌بینی می‌کنند. شناسایی افراد ناقل و تشخیص پیش از تولد، امکان‌پذیر است. شکل‌های اتوزومی مغلوب، در اثر جهش‌هایی در *BIB1* رخ می‌دهند که آمفی‌فیزین- ۲ را رمزگردانی می‌کند، درحالی‌که برخی موارد اتوزومی غالب، که نسبت به شکلی از CMT2 آللی هستند، با جهش‌هایی ژن رمزگردان دینامین- ۲ همراه هستند.

اختلالات متابولیسم انرژی عضله

عضلهٔ اسکلتی دارای دو منبع اصلی انرژی است- اسیدهای چرب و گلوکز. اختلالات موجود در مصرف گلوکز یا چربی، می‌توانند با تظاهرات بالینی متمایزی همراه باشند که از نوعی سندرم حاد و دردناک همراه با رابدومیولیز و میوگلوبینوری تا ضعف پیشروندهٔ عضلانی (که به دیستروفی عضلانی شباهت دارد) متغیر هستند.

اختلالات ذخیرهٔ گلیکوژن و گلیکولیتیک

اختلالاتی در ذخیرهٔ گلیکوژن که سبب ضعف پیشرونده می‌شوند

• *کمبود یا نقص گلوکوزیداز یا اسید مالتاز (بیماری پومپه)* سه شکل بالینی از کمبود یا نقص آلفا- گلوکوزیداز یا اسید مالتاز (گلیکوژنولیز نوع II) را می‌توان افتراق داد. شکل دوران شیرخوارگی، شایع‌ترین شکل بوده، و علایم در ۳ ماه نخست زندگی آغاز می‌شوند. شیرخواران دچار ضعف شدید عضلانی، کاردیومگالی، هپاتومگالی، و نارسایی تنفسی می‌شوند. تجمع گلیکوژن در نورون‌های حرکتی نخاع و ساقهٔ مغزی در ایجاد این ضعف عضلانی نقش دارد. مرگ معمولاً تا سن ۱ سالگی رخ می‌دهد. در شکل دوران کودکی، تابلوی بالینی شبیه به دیستروفی عضلانی است. تأخیر در دستیابی به معیارهای رشد و نموی حرکتی در اثر ضعف عضلات پروگزیمال اندام‌ها و درگیری عضلات تنفسی ایجاد می‌شود. قلب ممکن است درگیر شود، ولی مغز و کبد درگیر نمی‌شوند. شکل دوران بزرگسالی معمولاً در دههٔ سوم یا چهارم آغاز شده ولی بروز آن حتی می‌تواند تا دههٔ هفتم زندگی نیز به‌تأخیر افتد. نارسایی تنفسی و ضعف دیافراگم، اغلب تظاهرات اولیه هستند، که از وجود ضعف پیشروندهٔ عضلات پروگزیمال خبر می‌دهند. قلب و کبد درگیر نمی‌شوند.

سطح سرمی CK، در بیماری پومپه با آغاز در دوران شیرخوارگی یا کودکی، ۱۰-۲ برابر حد طبیعی بوده، ولی در مواردی که در دوران بزرگسالی آغاز می‌شوند، می‌تواند طبیعی باشد. در بررسی EMG، الگوی میوپاتیک دیده می‌شود، ولی سایر علایم نیز بالاخص متمایز کننده هستند، از جمله تخلیه‌های میوتونیک، قطارهایی از امواج مثبت و فیبریلاسیون، و تخلیه‌های پیچیدهٔ مکرر. تخلیه‌های EMG در عضلات اطراف ستون فقرات بسیار بارز هستند. بیوپسی عضله در شیرخواران، وجود واکوئل‌های حاوی گلیکوژن و نوعی آنزیم لیزوزومی به نام اسید فسفاتاز را نشان می‌دهد. در زیر میکروسکوپ الکترونی، گلیکوژن احاطه شده توسط غشا و گلیکوژن بافتی آزاد دیده می‌شود. مع‌هذا، بیوپسی عضله در بیماری پومپه‌ای که آغاز دیررس دارد، ممکن است فقط اختلالاتی غیراختصاصی را نشان دهد. تحلیل آنزیمی لکه‌های خونی خشک‌شده، نوعی شیوهٔ حساس برای غربالگری بیماری پومپه است. تشخیص قطعی، با عیارسنجی آنزیمی در عضله یا فیبروبلاست‌های کشت‌داده‌شده و یا با انجام تست‌های ژنتیک صورت می‌گیرد.

بیماری پومپه به‌صورت نوعی اختلال اتوزومی مغلوب ناشی از وقوع جهش‌هایی در ژن آلفا- گلوکوزیداز به‌ارث می‌رسد. پژوهشگران نشان داده‌اند که درمان جایگزینی آنزیمی (ERT) با آلفا- گلوکوزیداز انسانی نوترکیب وریدی، می‌تواند در بیماری پومپهٔ با آغاز در دوران شیرخوارگی مفید واقع شود. فواید بالینی حاصله در بیماری شکل شیرخوارگی، عبارت‌اند از کاهش اندازهٔ قلب، بهبود عملکرد عضله، کاهش نیاز به حمایت تنفسی، و طول عمر بیشتر. در مواردی که دیرتر آغاز می‌شوند، ERT با پاسخ چشمگیری که در بیماری پومپهٔ شیرخوارگی کلاسیک دیده می‌شود، همراه نیست، هرچند که به‌نظر می‌رسد می‌توانند سبب تثبیت فرآیند بیماری شود.

سایر بیماری‌های ذخیرهٔ گلیکوژن همراه با ضعف پیشرونده در *کمبود یا نقص آنزیم شاخه‌بُر (گلیکوژنولیز نوع III)*، شکلی از ضعف عضلانی با پیشرفت آهسته می‌تواند پس از بلوغ ایجاد شود. به‌ندرت، ممکن است میوگلوبینوری دیده شود. مع‌هذا، بیماران به‌دلیل هیپوتونی و تأخیر در دستیابی به معیارهای رشد و نموی حرکتی، هپاتومگالی، تأخیر در رشد، و هیپوگلیسمی، معمولاً در دوران شیرخوارگی تشخیص داده می‌شوند. *کمبود یا نقص آنزیم شاخه‌زا (گلیکوژنولیز نوع IV)*، نوعی بیماری ذخیرهٔ گلیکوژن نادر و کشنده است که با عدم رشد و هپاتومگالی

مشخص می‌شود. هیپوتونی و تحلیل‌رفتگی عضله ممکن است وجود داشته باشد، ولی تظاهرات عضلهٔ اسکلتی در مقایسه با نارسایی کبدی، خفیف هستند.

اختلالات گلیکولیزی که سبب عدم تحمل فعالیت می‌شوند

چندین اختلال گلیکولیتیک با میوگلوبینوری راجعه همراه هستند: کمبود یا نقص میوفسفریلاز (گلیکوژنولیز نوع V)، کمبود یا نقص فسفوفروکتوکیناز (گلیکوژنولیز نوع VII)، کمبود یا نقص فسفوگلیسرات کیناز، کمبود یا نقص فسفریلاز کیناز (گلیکوژنولیز نوعX)، کمبود یا نقص لاکتات دهیدروژناز (گلیکوژنولیز نوع XI)، و کمبود یا نقص بتا- اِنولاز. کمبود یا نقص میوفسفریلاز که بیماری مک‌آردل نیز نامیده می‌شود، بی‌تردید شایع‌ترین اختلال گلیکولیتیکی است که با عدم تحمل فعالیت همراه است. این اختلالات گلیکولیتیک همگی سبب می‌شوند که انرژی کافی در هنگام آغاز فعالیت تولید نشود، هرچند که محل دقیق عدم تولید انرژی هنوز مورد اختلاف نظر است.

تظاهرات بالینی عضلانی در این بیماری‌ها معمولاً در دوران نوجوانی آغاز می‌شوند. علت بروز علایم، دوره‌های کوتاهی از فعالیت شدید مانند دویدن یا بلند کردن اجسام سنگین هستند. شرح حالی از درد عضلانی و سفتی عضلات، معمولاً قبل از درهم‌کشیدگی‌های به‌شدت دردناک وجود دارد، که متعاقب آن ممکن است میوگلوبینوری نیز ایجاد گردد. نارسایی حاد کلیوی، با وجود مقادیر فراوانی از رنگدانه‌ها در ادرار همراه است.

برخی علایم خاص، می‌توانند به افتراق برخی نقایص آنزیمی کمک کنند. در بیماری مک‌آردل، تحمل ورزشی را می‌توان با مرحلهٔ القایی آهسته (گرم کردن) یا دوره‌های کوتاهی از استراحت افزایش داد، زیرا بدین ترتیب، پدیدهٔ «دور دوم[1]» آغاز می‌شود (تبدیل به مصرف اسیدهای چرب). درجات متغیری از کم‌خونی همولیتیک با کمبود یا نقص در هر دو آنزیم فسفوفروکتوکیناز (خفیف) و فسفوگلیسرات کیناز (شدید) همراه هستند. در کمبود یا نقص فسفوگلیسرات کیناز، تظاهر بالینی معمول عبارت است از نوعی اختلال تشنجی همراه با عقب‌ماندگی ذهنی؛ عدم‌تحمل فعالیت، یک تظاهر ناشایع است.

1. Second-wind

در تمامی این بیماری‌ها، سطوح سرمی CK نوسانات بسیاری داشته و ممکن است حتی در طول دوره‌های عاری از علامت نیز افزایش یافته باشند. سطوح CK بیش از ۱۰۰ برابر طبیعی، قابل انتظار بوده، و با میوگلوبینوری همراه هستند. برای تمامی بیماران مشکوک به ابتلا به اختلالات گلیکولیتیکی که به عدم تحمل فعالیت منجر می‌شوند، باید تست ورزش ساعد انجام شود. اختلال در افزایش لاکتات وریدی، به‌شدت به‌نفع اختلال گلیکولیتیک است. در کمبود یا نقص لاکتات دهیدروژناز، سطوح وریدی لاکتات افزایش نمی‌یابند، ولی پیرووات تا حد طبیعی افزایش می‌یابد. تشخیص قطعی بیماری گلیکولیتیک، با بیوپسی از عضله و متعاقباً تحلیل آنزیمی یا با انجام تست‌های ژنتیک داده می‌شود.

کمبود یا نقص سه آنزیم میوفسفریلاز، فسفوفروکتوکیناز، و فسفوگلیسرات موتاز، به‌صورت اختلالات اتوزومی مغلوب به‌ارث می‌رسند. کمبود یا نقص فسفوگلیسرات کیناز، وابسته به X مغلوب است. در هر یک از این اختلالات، جهش‌هایی را می‌توان در ژن‌های مربوطهٔ رمزگردان پروتئین‌های غیرطبیعی مشاهده کرد.

تمرین می‌تواند احتمالاً از طریق افزایش خونرسانی عضله، تحمل فعالیت را افزایش دهد. مصرف فروکتوز یا گلوکز آزاد خوراکی قبل از فعالیت، می‌تواند سبب بهبود عملکرد شود، ولی باید دقت کرد تا از چاقی ناشی از مصرف کالری‌های بیش از حد، پرهیز گردد.

چربی به‌عنوان منبع انرژی و اختلالات مرتبط با آن

چربی، از منابع مهم انرژی عضله در حین استراحت و در حین ورزش طولانی و با شدت کمتر از حداکثر است. اسیدهای چرب از لیپوپروتئین بسیار کم‌چگال (VLDL) موجود در گردش خون و یا از تری‌گلیسریدهای ذخیره شده در رشته‌های عضلانی مشتق می‌شوند. اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری انجام می‌گیرد. اسید چرب برای ورود به میتوکندری، ابتدا باید به نوعی «اسید چرب فعال‌شده» به‌نام آسیل- کوآ تبدیل شود. این آسیل- کوآ باید توسط آنزیمی به‌نام کارنیتین پالمیتویل‌ترانسفراز I (CPT)، به کارنیتین متصل شود تا بتواند به‌داخل میتوکندری انتقال یابد. CPT I در سطح درونی غشای میتوکندریایی خارجی قرار دارد. کارنیتین توسط CPT II

(آنزیمی که به سطح درونی غشای میتوکندریایی داخلی متصل است) برداشته شده، و بدین ترتیب انتقال آسیل- کوآ به‌داخل ماتریکس میتوکندری را جهت انجام بتا- اکسیداسیون، امکان‌پذیر می‌سازد.

کمبود یا نقص کارنیتین پالمیتویل‌ترانسفراز کمبود یا نقص CPT II شایع‌ترین علت قابل تشخیص میوگلوبینوری راجعه است، که شیوع آن حتی از اختلالات گلیکولیتیک نیز بیشتر می‌باشد. شروع آن معمولاً در سنین نوجوانی یا اوایل دهۀ سوم زندگی است. درد عضلانی و میوگلوبینوری معمولاً پس از ورزش طولانی‌مدت ایجاد می‌شوند، ولی گرسنگی یا عفونت نیز می‌توانند سبب ایجاد آنها شوند؛ معهذا، تا ۲۰ درصد بیماران میوگلوبینوری را بروز نمی‌دهند. قدرت عضلانی در حدفاصل بین حملات، طبیعی است. برخلاف بیماری‌های ناشی از اختلال در گلیکولیز، که در آن گرفتگی‌های عضلانی متعاقب دوره‌هایی کوتاه از ورزش شدید رخ می‌دهند، درد عضلانی در CPT II تا هنگام عبور از محدودیت‌های مصرف و آغاز تخریب عضله ایجاد نمی‌شود. دوره‌های رابدومیولیز ممکن است سبب ایجاد ضعف شدید شوند. در کودکان کم‌سن و سال و در نوزادان، کمبود یا نقص CPT II می‌تواند با تابلوی بالینی بسیار شدیدی شامل هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک، کاردیومیوپاتی، نارسایی کبدی، و مرگ ناگهانی تظاهر کند.

در حدفاصل بین حملات، سطوح سرمی CK و یافته‌های EMG هر دو معمولاً طبیعی هستند. افزایش طبیعی سطح لاکتات وریدی در حین انجام تست ورزش ساعد، این بیماری را از اختلالات گلیکولیتیک و به‌ویژه کمبود یا نقص در میوفسفریلاز افتراق می‌دهد. در بیوپسی از عضله، تجمع چربی مشاهده نشده و نتیجۀ آن در حدفاصل بین حملات معمولاً طبیعی است. تشخیص قطعی مستلزم اندازه‌گیری مستقیم CPT عضله یا انجام تست‌های ژنتیک است.

کمبود یا نقص CPT II در مردان به‌مراتب شایع‌تر از زنان است (با نسبت ۵ به ۱)؛ معهذا، تمامی مدارک موجود بر توارث اتوزومی مغلوب دلالت دارند. جهش در ژن مربوط به CPT II (کروموزوم 1p36) سبب ایجاد این بیماری در برخی افراد می‌شود. هنوز به‌اثبات نرسیده است که تلاش برای بهبود تحمل ورزش با مصرف وعده‌های غذایی مکرر و استفاده از رژیم غذایی کم‌چربی و پُر کربوهیدرات، یا با جایگزینی تری‌گلیسریدهای با زنجیرۀ متوسط در رژیم غذایی، مفید واقع می‌شود یا خیر.

کمبود یا نقص منوآدنیلات دِآمیناز آنزیم عضلانی منوآدنیلات دِآمیناز، 5´-AMP (آدنوزین- ´۵- منوفسفات) را به IMP (اینوزین منوفسفات) تبدیل می‌کند و آمونیاک آزاد می‌نماید. میوآدنیلات دِآمیناز می‌تواند در تنظیم سطوح ATP (آدنوزین تری‌فسفات) در عضلات نقش داشته باشد. اکثر افراد مبتلا به کمبود یا نقص منوآدنیلات دِآمیناز، فاقد هرگونه علامت هستند. البته گزارش‌های معدودی از برخی بیماران مبتلا به این اختلال وجود دارد که دچار میوگلوبینوری و میالژی ناشی از ورزش هستند. پرسش‌های بسیاری دربارۀ اثرات بالینی کمبود میوآدنیلات دِآمیناز و بالاخص ارتباط آن با میالژی ناشی از فعالیت و خستگی‌پذیری مطرح شده‌اند، ولی هیچ‌گونه اتفاق نظری در این باره وجود ندارد.

میوپاتی‌های میتوکندریایی

در سال ۱۹۷۲، اُلسون و همکارانش دریافتند که رشته‌های عضلانی دارای تعداد قابل‌ملاحظه‌ای میتوکندری غیر طبیعی را می‌توان با رنگ تری‌کروم تعدیل‌شده، مشخص ساخت؛ و بدین ترتیب، عبارت *رشته‌های قرمز ریش‌ریش* ابداع شد. در زیر میکروسکوپ الکترونی، میتوکندری‌ها در رشته‌های قرمز ریش‌ریش، بزرگ بوده و اغلب شکلی عجیب و غریب داشته و حاوی انکلوزیون‌های بلورین هستند. پس از این یافتۀ سرنوشت‌ساز، درک پژوهشگران از این اختلالات مربوط به عضله و سایر بافت‌ها، گسترش یافته است (فصل ۸۲).

میتوکندری‌ها نقشی کلیدی را در تولید انرژی برعهده دارند. اکسیداسیون مواد غذایی اصلی حاصل از کربوهیدرات، چربی، و پروتئین، سبب تولید معادل‌های احیاکننده می‌شود؛ که به‌نوبۀ خود از طریق زنجیرۀ تنفسی و با فرآیندی موسوم به فسفریلاسیون اکسیداتیو، انتقال می‌یابند. انرژی تولید شده توسط واکنش‌های اکسیداسیون- احیای زنجیرۀ تنفسی، در شیب الکتریکی- شیمیایی مربوط به ساخت ATP ذخیره می‌شود.

یک ویژگی نوین میتوکندری‌ها، ترکیب ژنتیکی آنها است. هر میتوکندری، دارای یک ژنوم DNA است که از ژنوم DNA هسته‌ای متمایز می‌باشد. DNA میتوکندریایی انسان

(mtDNA) از یک مولکول حلقوی دو- رشته‌ای مشتمل بر ۱۶۵۶۹ جفت باز تشکیل یافته است؛ و ۲۲ RNA، ۲ RNA ریبوزومی، و ۱۳ پلی‌پپتید از آنزیم‌های زنجیرهٔ تنفسی را رمزگردانی می‌کند. ماهیت ژنتیکی بیماری‌های میتوکندریای، با ماهیت ژنتیکی اختلالات کروموزومی متفاوت است. DNA میتوکندری مستقیماً از سیتوپلاسم گامت‌ها و عمدتاً از اووسیت به‌ارث می‌رسد. در زمان لقاح، اسپرم مقدار بسیار اندکی از میتوکندری‌های خود را به جنین می‌دهد. بنابراین، ژن‌های میتوکندریایی تقریباً به‌طور انحصاری از مادر حاصل می‌شوند، که توارث مادری برخی اختلالات میتوکندریایی را توجیه می‌کند.

بیماران دچار میوپاتی‌های میتوکندریایی، دارای برخی تظاهرات بالینی هستند که معمولاً در سه گروه قرار می‌گیرند: اُفتالموپلژی خارجی پیشروندهٔ مزمن (CPEO)، سندرم‌های عضلات اسکلتی- CNS، و میوپاتی خالص مشابه با دیستروفی عضلانی یا میوپاتی متابولیک.

سندرم‌های اُفتالموپلژی خارجی پیشروندهٔ همراه با رشته‌های قرمز ریش‌ریش

شایع‌ترین نشانهٔ یگانهٔ میوپاتی میتوکندریایی، CPEO است، که در بیش از ۵۰ درصد تمام میوپاتی‌های میتوکندریایی رخ می‌دهد. درجات متغیری از افتادگی پلک و ضعف در عضلات خارج‌چشمی و معمولاً در غیاب دوبینی مشاهده می‌شوند، که همین امر، آن را از اختلالات دارای نوسان در ضعف چشم (مانند میاستنی گراو) متمایز می‌سازد.

سندرم کِرنز- سِیر (KSS)

KSS نوعی اختلال دستگاهی چند- عضوی گسترده است که سه‌گانهٔ تعریف‌شده‌ای از یافته‌های بالینی دارد: آغاز پیش از سن ۲۰ سالگی، CPEO، و رتینوپاتی رنگدانه‌ای، به‌علاوهٔ یک یا چند علامت از علایم زیر: بلوک کامل قلبی، پروتئین مایع مغزی- نخاعی (CSF) بیش از ۱ گرم بر لیتر (۱۰۰mg/dL)، یا آتاکسی مخچه‌ای. برخی بیماران دچار CPEO و رشته‌های قرمز ریش‌ریش ممکن است دارای تمامی معیارهای KSS نباشند. بیماری قلبی شامل حملات سنکوپ و ایست قلبی مرتبط با اختلالاتی در سیستم هدایتی است: افزایش زمان هدایت درون‌بطنی، بلوک شاخه‌ای دسته‌ای، و بلوک دهلیزی- بطنی کامل. مرگ ناشی از بلوک قلبی در قریب به ۲۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد. درجات متغیری از ضعف پیشروندهٔ عضلات اندام‌ها و خستگی‌پذیری آسان، بر روی فعالیت‌های زندگی روزمره تأثیر می‌گذارند. اختلالات درون‌ریز، شایع بوده و اختلال عملکرد گنادها در هر دو جنس به‌همراه تأخیر در بلوغ، قامت کوتاه، و نازایی را شامل می‌شوند. دیابت قندی، نشانهٔ مهم اختلالات میتوکندریایی بوده و برآورد می‌شود که در ۱۳ درصد از بیماران دچار KSS رخ می‌دهد. از سایر اختلالات درون‌ریز که شیوع کمتری دارند می‌توان به بیماری تیروئید، هیپرآلدوسترونیسم، بیماری آدیسون، و هیپوپاراتیروئیدیسم اشاره کرد. هم عقب‌ماندگی ذهنی و هم زوال ذهن (دمانس)، از موارد شایع همراه با این اختلال به‌شمار می‌روند. سطوح سرمی CK، طبیعی بوده یا اندکی افزایش می‌یابند. ممکن است سطوح سرمی لاکتات و پیرووات افزایش یابند. مطالعات هدایت عصبی ممکن است به‌دلیل نوروپاتی همراه، غیر طبیعی باشند. در بیوپسی از عضله، رشته‌های قرمز ریش‌ریش دیده می‌شوند که در رنگ‌آمیزی ویژهٔ آنزیم اکسیداتیو مشهود بوده و در بسیاری از آنها، اختلالاتی در سیتوکرم اکسیداز مشاهده می‌گردد. در زیر میکروسکوپ الکترونی، افزایش تعداد میتوکندری‌ها دیده می‌شود که اغلب نیز بزرگ‌تر از حد طبیعی به‌نظر رسیده و حاوی انکلوزیون‌های پاراکریستالی هستند.

KSS نوعی اختلال تک‌گیر است. این بیماری در اثر حذف‌های منفرد در mtDNA ایجاد می‌شود که احتمالاً به‌طور خودبخود در تخمک یا زیگوت رخ می‌دهند. شایع‌ترین حذف، که در قریب به یک سوم بیماران ایجاد می‌شود، ۴۹۷۷ جفت باز از mt DNA مجاور را از بین می‌برد. پایش از نظر اختلالات هدایتی قلب بسیار مهم است. کاشت ضربان‌ساز به‌صورت پیشگیرانه، هنگامی توصیه می‌شود که در ECG، بلوک دو- دسته‌ای مشاهده شود. درمان‌های مکمل و از جمله تجویز مولتی‌ویتامین یا کوآنزیم Q10 هیچ‌گونه تأثیر مفیدی دربر نداشته‌اند. از میان تمامی گزینه‌های پیشنهادی، ورزش احتمالاً کاربردی‌ترین گزینه است، ولی باید به‌دلیل اختلالات موجود در سیستم هدایت قلبی، با احتیاط انجام شود.

اُفتالموپلژی خارجی پیشرونده

این بیماری در اثر جهش‌هایی در DNA هسته‌ای رخ می‌دهد که بر روی یکپارچگی و تعداد نسخهٔ mtDNA تأثیر گذاشته و

لذا به‌صورت مندلی به‌ارث می‌رسد. آغاز بیماری معمولاً پس از بلوغ است. خستگی، عدم تحمل ورزش، و شکایاتی از ضعف عضلانی، شایع هستند. برخی بیماران، متوجه مشکلاتی در بلع می‌شوند. در معاینهٔ نورولوژیک، افتادگی پلک و اُفتالموپلژی به‌تأیید می‌رسد که توزیع آن معمولاً نامتقارن است. کاهش سنوایی حسی- عصبی نیز ممکن است وجود داشته باشد. ضعف خفیف عضلات صورت، فلکسور گردن، و ضعف پروگزیمال شایع هستند. به‌ندرت، عضلات تنفسی ممکن است به‌صورت پیشرونده مبتلا شده و ممکن است علت مستقیم مرگ باشند. سطح سرمی CK طبیعی بوده یا افزایش خفیفی را نشان می‌دهد. سطح لاکتات در حال استراحت، طبیعی بوده یا مختصری افزایش می‌یابد، ولی ممکن است پس از ورزش، بیش از حد افزایش یابد. پروتئین CSF طبیعی است. در EMG، علایم میوپاتی دیده شده و نتیجهٔ مطالعات هدایت عصبی معمولاً طبیعی است. در بیوپسی از عضله، رشته‌های قرمز ریش‌ریش بارز هستند. در بررسی ساترن بلات بر روی عضله، نوار mtDNA طبیعی در جایگاه ۱۶/۶kb و چندین نوار حذف mtDNA دیگر به‌همراه ژنوم‌هایی با ۰/۵ تا ۱۰ هزار باز دیده می‌شود.

این شکل اتوزومی غالب از CPEO با جایگاه‌هایی واقع بر روی سه کروموزوم مرتبط است: 4q35، 10q24، و 15q22-26. در شکلی از این بیماری که با کروموزوم 4q مرتبط است، جهش‌هایی در ژن رمزگردان ایزوفرم مختص به عضلهٔ اسکلتی و قلبی آدنین نوکلئوتید ترانس‌لوکاتور ۱ (*ANT1*) یافت می‌شود. این پروتئین میتوکندریایی بسیار فراوان، نوعی کانال میتوکندریایی درونی هُمودیمری را تشکیل می‌دهد که از طریق آن، آدنوزین دی‌فسفات (ADP) وارد ماتریکس میتوکندریایی شده و ATP از آن خارج می‌گردد. در اختلال مرتبط با کروموزوم 10q، جهش‌هایی در ژن *C10orf2* یافت می‌شوند. فرآوردهٔ حاصل از این ژن که twinkle (به‌معنی چشمک، مترجم) نام دارد، جایگاهی مشابه با mtDNA داشته و وجه تسمیهٔ آن نیز ویژگی‌هایش در رنگ‌آمیزی است که به‌صورت نقطه‌نقطه و ستاره‌ای‌شکل می‌باشد. پژوهشگران معتقدند عملکرد twinkle، برای حفظ یکپارچگی میتوکندری در تمامی طول زندگی، حیاتی باشد. در اختلالات مرتبط با کروموزوم 15q، جهشی در ژن رمزگردان mtDNA پلیمراز (*POLG*) رخ می‌دهد؛ mtDNA پلیمراز آنزیم مهمی در همانندسازی mtDNA است. PEO اتوزومی مغلوب نیز در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن *POLG* گزارش شده است. جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های گوناگون tRNA میتوکندریایی (Leu, Ile, Asn, Trp) در خانواده‌های مبتلا به PEO با توارث مادری، شناسایی شده‌اند.

ورزش می‌تواند سبب بهبود عملکرد شود، ولی به توانایی بیمار در پرداختن به آن بستگی خواهد داشت.

سندرم‌های DNA میتوکندریایی عضلهٔ اسکلتی- دستگاه عصبی مرکزی

صرع میوکلونیک همراه با رشته‌های قرمز ریش‌ریش (MERRF)

آغاز MERRF، از اواخر دوران کودکی تا اواسط دوران بزرگسالی متغیر است. علایم مشخصهٔ آن عبارت‌اند از صرع میوکلونیک، آتاکسی مخچه‌ای، و ضعف عضلانی پیشرونده. اختلال تشنجی، بخشی جدایی‌ناپذیر از این بیماری بوده و ممکن است علامت ابتدایی باشد. آتاکسی مخچه‌ای قبل از صرع و یا به‌همراه آن ایجاد می‌گردد، و به‌آهستگی پیشرفت کرده و منتشر است. سومین علامت اصلی این بیماری، ضعف عضلانی با توزیع کمربند اندامی است. از سایر علایم متغیرتر می‌توان به زوال ذهن (دمانس)، نوروپاتی محیطی، آتروفی اُپتیک، کاهش شنوایی، و دیابت قندی اشاره کرد.

سطوح سرمی CK طبیعی بوده یا مختصری افزایش می‌یابند. لاکتات سرم ممکن است افزایش یابد. در EMG، علایم میوپاتی دیده شده و در برخی بیماران، در بررسی‌های هدایت عصبی، نوروپاتی دیده می‌شود. الکتروانسفالوگرام غیر طبیعی بوده و در آن می‌توان یافته‌های بالینی صرع را مشاهده کرد. در بیوپسی از عضله، می‌توان رشته‌های قرمز ریش‌ریش تیپیک را مشاهده نمود. MERRF در اثر جهش‌های نقطه‌ای با توارث مادری در ژن‌های tRNA میتوکندریایی ایجاد می‌شود. شایع‌ترین جهش که در ۸۰ درصد بیماران MERRF یافت می‌گردد، جایگزینی A به G در نوکلئوتید ۸۳۴۴ لیزین tRNA است ($A8344G\ tRNA^{lys}$). از سایر جهش‌های $tRNA^{lys}$ می‌توان به جایگزین‌های جفت باز T8356C و G8363A اشاره کرد. فقط درمان حمایتی ممکن بوده، لازم است توجه ویژه‌ای به صرع مبذول شود.

میوپاتی میتوکندریایی، انسفالوپاتی، اسیدوز لاکتیک، و حملات شبه‌سکته (MELAS) MELAS شایع‌ترین انسفالومیوپاتی میتوکندریایی است. عبارت شبه‌سکته، عبارت صحیحی است زیرا ضایعات مغزی، با توزیع صرفاً عروقی مطابقت ندارند. آغاز بیماری در اکثریت بیماران، قبل از سن ۲۰ سالگی است. تشنج که معمولاً حرکتی ناقص یا منتشر است، شایع بوده و می‌تواند نخستین نشانهٔ کاملاً قابل تشخیص بیماری باشد. اختلالات مغزی‌ای که شبیه سکته هستند عبارت‌اند از همی‌پارزی، همی‌آنوپی، و نابینایی قشری. سکتهٔ مغزی مشکوکی که قبل از سن ۴۰ سالگی رخ دهد، باید این انسفالومیوپاتی را در اولویت‌های بالای تشخیص افتراقی قرار دهد. بیماری‌های همراه عبارت‌اند از کاهش شنوایی، دیابت قندی، اختلال عملکرد هیپوتالاموسی در هیپوفیز و در نتیجه کمبود هورمون رشد، هیپوتیروئیدیسم، و عدم وجود صفات جنسی ثانویه. MELAS در تظاهر کامل خود، سبب ایجاد دمانس، محدود شدن بیمار به بستر، و فرجامی مهلک می‌شود. اسید لاکتیک سرم معمولاً افزایش می‌یابد. پروتئین CSF نیز افزایش می‌یابد، ولی معمولاً کمتر یا برابر با ۱ گرم بر لیتر (۱۰۰mg/dL) می‌باشد. در بیوپسی از عضله، رشته‌های قرمز ریش‌ریش دیده می‌شوند. در تصویربرداری عصبی، کلسیفیکاسیون عقده‌های قاعده‌ای در درصد بالایی از موارد دیده می‌شود. ضایعاتی کانونی که شبیه به انفارکتوس هستند، عمدتاً در قطعات پس‌سری و آهیانه‌ای وجود دارند. قلمروهای دقیق عروقی رعایت نشده، و آنژیوگرافی نمی‌تواند ضایعات عروق خونی مغزی اصلی را نشان دهد.

MELAS در اثر جهش‌های نقطه‌ای با توارث مادری در ژن‌های tRNA میتوکندریایی ایجاد می‌گردد. اکثر جهش‌های tRNA مهلک بوده، و لذا شمار خانواده‌هایی که این سندرم در نسل‌های متعددی از آنان وجود داشته باشد، معدود است. شایع‌ترین جهش، همانا جهش نقطه‌ای A3243G در $tRNA^{Leu(UUR)}$ است، که در قریب به ۸۰٪ موارد MELAS رخ می‌دهد. حدود ۱۰٪ بیماران مبتلا به MELAS، جهش‌های دیگری در ژن $tRNA^{Leu(UUR)}$ دارند، که شامل 3252G، 3271C، 3256T و 3291C هستند. جهش‌های دیگری در ژن tRNA نیز در MELAS گزارش شده‌اند، که از میان آنها می‌توان به جهش‌های زیر اشاره کرد: $tRNA^{Phe}$ G583A، $tRNA^{Val}$ G1642A، $tRNA^{Glu}$ G4332A، و T8316C $tRNA^{Lys}$. وقوع جهش‌هایی در ژن‌های رمزگردان پلی‌پپتید mtDNA نیز گزارش شده‌اند. دو جهش در زیرواحد ND5 از کمپلکس I زنجیرهٔ تنفسی یافت شده‌اند. نوعی جهش بدمعنی در جایگاه ۹۹۵۷ از mtDNA در ژن مربوط به زیرواحد III از سیتوکروم C اکسیداز گزارش شده است. هیچ‌گونه درمان اختصاصی وجود ندارد. برای حملات شبه‌سکته، تشنج، و اندوکرینوپاتی‌ها، درمان حمایتی ضروری است.

سندرم‌های میوپاتی خالص

ضعف عضلانی و خستگی می‌توانند تظاهرات غالب جهش‌های mtDNA باشند. در مواردی که این بیماری، صرفاً عضلات را درگیر سازد (میوپاتی خالص)، تشخیص این اختلال دشوار خواهد شد. گهگاه، میوپاتی‌های میتوکندریایی می‌توانند با میوگلوبینوری راجعه و بدون ضعف ثابت مراجعه کرده، و لذا به نوعی اختلال ذخیرهٔ گلیکوژن یا کمبود/ نقص در CPT شبیه باشند.

سندرم‌های تهی‌شدن ذخایر DNA میتوکندریایی

سندرم تهی‌شدن ذخایر DNA میتوکندریایی (MDS) گروهی ناهمگون از اختلالات است که به‌صورت اتوزومی مغلوب به‌ارث رسیده و می‌توانند در شیرخواران یا بزرگسالان تظاهر کنند. MDS در اثر وقوع جهش در ژن‌هایی (*TK2, DGUOK, RRM2B, TYMP, SUCLA1, SUCLA2*) رخ می‌دهد که سبب تهی‌شدن ذخایر دئوکسی‌ریبونوکلئوتید میتوکندریایی (dNTP) می‌شود که وجودشان برای همانندسازی mtDNA ضروری است. علت اصلی دیگر MDS، مجموعه جهش‌هایی در ژن‌های مورد نیاز برای همانندسازی mtDNA است (مانند *POLG1* و *C10orf2*). فنوتیپ‌های بالینی همراه با MDS، متغیر هستند. بیماران ممکن است دچار نوعی انسفالوپاتی شدید (مانند سندرم لیگ)، PEO، نوعی میوپاتی منفرد، انسفالوپاتی عضلانی- عصبی- گوارشی (MNGIE)، و نوعی نوروپاتی حسی همراه با آتاکسی شوند.

اختلالات تحریک‌پذیری غشای عضلانی

تحریک‌پذیری غشای عضلانی در گروهی از اختلالات تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد که *کانالوپاتی* نامیده می‌شوند. قلب نیز ممکن است درگیر شده، سبب ایجاد عوارض تهدیدکنندهٔ حیات شود (جدول ۱۰-e٤٦٢).

جدول ۱۰-۴۶۲e علایم بالینی فلج دوره‌ای و میوتونی‌های غیر دیستروفیک

علامت	کانال کلسیم	کانال سدیم		کانال پتاسیم
	PP هیپوکالمیک	PP هیپرکالمیک	پارامیوتونی مادرزادی	سندرم اندرسن- تاویل[a]
نحوهٔ توارث	AD	AD	AD	AD
سن شروع	نوجوانی	اوایل دوران کودکی	اوایل دوران کودکی	اوایل دوران کودکی
میوتونی[b]	خیر	بله	بله	خیر
ضعف دوره‌ای	بله	بله	بله	بله
فراوانی حملات ضعف	روزانه تا سالانه	ممکن است ۳-۲ بار در روز باشد	با سرما، معمولاً نادر	روزانه تا سالانه
طول مدت حملات ضعف	۱۲-۲ ساعت	از ۲-۱ ساعت تا بیش از ۱ روز	۲۴-۲ ساعت	۲۴-۲ ساعت
سطح K^+ سرم در حین حملات ضعف	کاهش	افزایش یا طبیعی	معمولاً طبیعی	متغیر
تأثیر تجویز بار K^+	بدون تغییر	افزایش میوتونی، سپس ضعف	افزایش میوتونی	بدون تغییر
تأثیر خنک کردن عضله	بدون تغییر	افزایش میوتونی	افزایش میوتونی، سپس ضعف	بدون تغییر
ضعف ثابت	بله	بله	بله	بله

a. علایم دیس‌مورفیک و آریتمی‌های قلبی، علایم افتراق‌دهنده هستند (متن را ببینید). b. ممکن است در پارامیوتونی مادرزادی، متناقض باشد.

علایم اختصاری: AD، اتوزومی غالب؛ PP، فلج دوره‌ای.

اختلالات کانال کلسیم عضله

فلج دوره‌ای هیپوکالمیک (HypoKPP) بیماری در دوران نوجوانی آغاز می‌شود. مردان بیشتر مبتلا می‌شوند، زیرا نفوذ بیماری در زنان کاهش می‌یابد. ضعف دوره‌ای با آغاز پس از سن ۲۵ سالگی، تقریباً هیچ‌گاه ناشی از فلج دوره‌ای نیست، البته به‌استثنای فلج دوره‌ای تیروتوکسیک (ادامهٔ مطلب را ببینید). حملات مربوطه اغلب در اثر وعده‌های غذایی غنی از کربوهیدرات یا سدیم ایجاد شده و ممکن است در زمان استراحت پس از ورزش طولانی‌مدت نیز رخ دهند. ضعف معمولاً عضلات پروگزیمال اندام‌ها را بیشتر از عضلات دیستال درگیر می‌سازد. احتمال درگیری عضلات بولبار و چشمی، کمتر است. عضلات تنفسی معمولاً سالم باقی می‌مانند، ولی چنانچه درگیر شوند، این بیماری ممکن است مهلک باشد. برطرف‌شدن ضعف ممکن است حتی ۲۴ ساعت به طول انجامد. آریتمی‌های قلبی تهدیدکنندهٔ حیات ناشی از هیپوکالمی ممکن است در حین حملات رخ دهند. به‌عنوان عارضه‌ای دیررس، بیماران به‌طور شایع دچار ضعف شدید و ناتوان‌کننده در بخش پروگزیمال اندام تحتانی می‌شوند.

حملات فلج دوره‌ای تیروتوکسیکوز شبیه به حملات HypoKPP هستند. به‌رغم بالاتر بودن میزان بروز تیروتوکسیکوز در زنان، احتمال ابتلای مردان و به‌ویژه مردان آسیایی به این عارضه بیشتر است. این حملات با درمان بیماری زمینه‌ای تیروئید، برطرف می‌شوند.

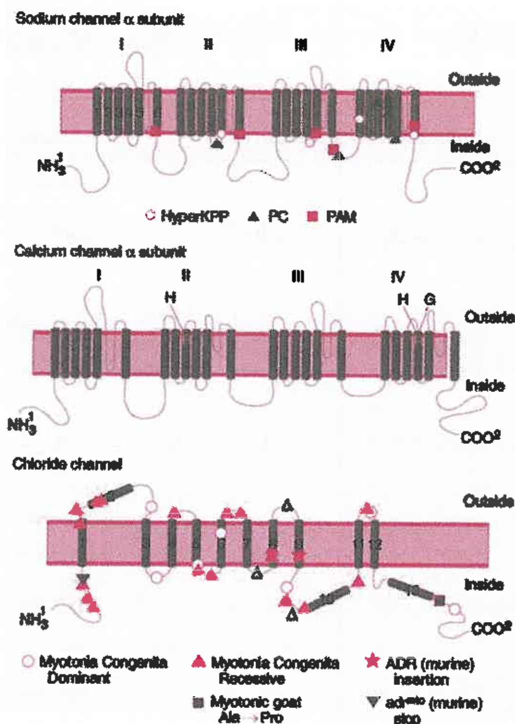
پایین بودن سطح سرمی پتاسیم در حین حمله، و رد علل ثانویه، تشخیص را تأیید می‌کند. در بیوپسی از عضله که در حدفاصل بین حملات انجام شود، وجود تجمعات توبولی یا یک یا چند واکوئل دیده می‌شود که در مرکز قرار دارند. تست‌های تحریکی با گلوکز و انسولین جهت اثبات تشخیص، معمولاً ضروری نبوده و بالقوه مخاطره‌آمیز هستند.

در حین حملهٔ ضعف، در بررسی‌های هدایت حرکتی ممکن است کاهش دامنه دیده شود، درحالی‌که در EMG ممکن است سکوت الکتریکی در عضلات به‌شدت ضعیف دیده شود. در حد فاصل بین حملات، EMG و بررسی‌های متداول هدایت عصبی طبیعی هستند. معهذا، در تست ورزش طولانی ممکن است دامنهٔ کاهش‌یابنده دیده شده، و در EMG بیماران دچار ضعف

ثابت نیز ممکن است MUAPهای میوپاتیک مشاهده شوند.

HypoKPP در اثر وقوع جهش در یکی از دو ژن مربوطه رخ می‌دهد. HypoKPP نوع ۱، که شایع‌ترین شکل بیماری است، به‌صورت نوعی اختلال اتوزومی غالب با نفوذ ناکامل به‌ارث می‌رسد. این بیماران دارای جهش‌هایی در ژن کانال کلسیم وابسته به ولتاژ عضلهٔ اسکلتی یا همان *CALCL1A3* هستند (شکل ۸–e۴۶۲). حدود ۱۰ درصد موارد، HypoKPP نوع ۲ هستند، که در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن کانال سدیم وابسته به ولتاژ یا همان *SCN4A* رخ می‌دهند. در هر دو حالت، این جهش‌ها سبب ایجاد نوعی جریان غیر طبیعی در منفذ کانال می‌شوند که سلول عضلانی را در هنگام پایین بودن سطوح پتاسیم، مستعد دپلاریزاسیون می‌سازد. HypoKPP در اثر واریانت‌های ژنتیک در نوعی کانال پتاسیم (Kir 2.6) ایجاد می‌گردد که بیان آن توسط هورمون تیروئید تنظیم می‌شود.

پژوهشگران معتقدند کانال کلر دارای ۱۰ کنش‌گاه است که سرتاسر غشا را طی می‌کنند. جایگاه جهش‌های ایجاد کنندهٔ میوتونی مادرزادی با توارث غالب و مغلوب مشخص گردیده‌اند، و جهش‌هایی که سبب ایجاد این بیماری در موش و بز می‌شوند نیز تعیین شده‌اند.



شکل ۸– ۴۶۲e کانال‌های سدیم و کلسیم، در اینجا حاوی چهار کنش‌گاه هُمولوگ نشان داده شده‌اند که هر یک دارای ۶ قطعه هستند که در سرتاسر غشا وجود دارند. قطعهٔ چهارم در هر کنش‌گاه، حاوی بار مثبت بوده و به عنوان «حس‌گر ولتاژ» برای کانال عمل می‌کند. پژوهشگران معتقدند ارتباط این چهار کنش‌گاه، سبب تشکیل منفذی می‌شود که یون‌ها از میان آن عبور می‌کنند. جهش‌های کانال سدیم به همراه فنوتیپی که ایجاد می‌کنند، نشان داده شده است. HyperKPP فلج دوره‌ای هیپرکالمیک؛ PC پارامیوتونی مادرزادی؛ PAM میوتونی تشدید شده در اثر پتاسیم. برای مطالعهٔ جزئیات بیشتر به متن رجوع کنید.

درمان فلج دوره‌ای هیپوکالمیک

فلج حاد حاصله، پس از تجویز پتاسیم بهبود می‌یابد. قدرت عضلانی و ECG باید پایش شوند. KCl خوراکی (۰/۲–۰/۴mmol/kg) باید هر ۳۰ دقیقه تجویز شود. درمان وریدی فقط به‌ندرت ضرورت می‌یابد (مثلاً هنگامی که استفراغ یا مشکلاتی در بلع وجود دارند). از تجویز پتاسیم در محلول گلوکز باید پرهیز کرد، زیرا ممکن است سطح سرمی پتاسیم را بیش از پیش کاهش دهد. ترکیب حامل ارجح برای تجویز پتاسیم وریدی، مانیتول است. هدف بلندمدت درمان، همانا پیشگیری از وقوع حملات است، که می‌تواند سبب کاهش ضعف ثابت با آغاز دیررس شود. بیماران باید از اهمیت مصرف رژیم غذایی کم‌کربوهیدرات و کم‌سدیم و عواقب ورزش شدید آگاه گردند. تجویز پیشگیرانهٔ استازولامید (۱۲۵–۱۰۰۰mg در روز در دوزهای منقسم) سبب کاهش یا قطع حملات در HypoKPP نوع ۱ می‌شود. پتاسیم به‌صورتی متناقض، کاهش می‌یابد، ولی تأثیر مفید اسیدوز متابولیک، این اثر را خنثی می‌سازد. در صورت تداوم حملات در حین مصرف استازولامید، باید KCl خوراکی اضافه شود. برخی بیماران نیازمند درمان با تریامترن (۲۵–۱۰۰mg در روز) یا اسپیرونولاکتون (۲۵–۱۰۰mg در روز) هستند. مع‌هذا، در بیماران دچار HypoKPP نوع ۲، استازولامید ممکن است سبب تشدید حملات ضعف گردد.

اختلالات کانال سدیم عضله

فلــج دوره‌ای هیپرکالمیــک (HyperKPP) عبــارت *هیپرکالمیک*، گمراه‌کننده است، زیـرا بیمـاران معمـولاً در حـین حملات، نرموکالمیک هستند. این حقیقت کـه حمـلات، در اثـر تجویز پتاسیم ایجاد می‌شوند، بهترین توصیف ممکن برای ایـن بیماری است. آغاز بیماری در دههٔ نخست است؛ هـر دو جـنس مذکر و مؤنث بـه میزانـی یکسـان مبـتلا مـی‌شـوند. حمـلات، کوتاه‌مدت و خفیف بوده، و معمولاً ۳۰ دقیقه تا ۴ ساعت به‌طول می‌انجامند. این ضعف، عضلات پروگزیمال را مبتلا ساخته، ولی عضلات بولبار را در امان می‌گـذارد. اسـتراحت پـس از ورزش و گرسنگی، سبب ایجاد حمـلات مـی‌شـوند. در واریـانتی از ایـن اختلال، علامت غالب میوتـونی بـدون ضـعف اسـت (*میوتـونی تشدید شده در اثر پتاسیم*). علایم بیمار در اثر سرما تشدید شده و میوتونی موجب می‌گردد که عضلات، سفت و دردناک شـوند. این اختلال ممکـن اسـت بـا پارامیوتونی مـادرزادی، میوتـونی مادرزادی، و میوپاتی میوتونیک پروگزیمال (DM2) اشتباه شود.

پتاسیم ممکن است در حـین حمـلات مختصـری افـزایش یابد، ولی ممکن است طبیعـی نیـز باشـد. در HyperKPP نیـز همانند HypoKPP، بررسی‌های هدایت عصبی عضـله ممکـن است کاهش دامنه‌های حرکتـی را نشـان داده و EMG نیـز در عضلات بسیار ضعیف، ساکت باشد. در حدفاصـل بـین حمـلات ضعف، نتیجهٔ بررسی‌های هدایتی طبیعی است. EMG در اغلب موارد تخلیه‌های میوتونیک را در حـین حمـلات و در حدفاصـل بین آنها نشان خواهد داد.

در بیوپسی از عضـله، واکوئـل‌هـایی دیـده مـی‌شـوند کـه کوچک‌تر، کم‌تعدادتر، و در بخش‌های محیطی‌تری در مقایسه با شکل هیپوکالمیـک یـا تجمعـات توبـولی هسـتند. تسـت‌هـای تحریکی انجام شده با تجویز پتاسیم می‌توانند سبب ایجاد ضعف شده، ولی انجام آنها بـرای تأییـد تشـخیص، ضـروری نیسـت. HyperKPP و میوتونی تشدید شده در اثر پتاسـیم، بـه‌صـورت اختلالات اتوزومی غالب به‌ارث می‌رسند. این بیماری‌هـا در اثـر جهش‌هایی در ژن *SCN4A* کانال سدیم وابسته به ولتاژ ایجـاد می‌گردند (شکل ۸–e۴۶۲). برای بیماران دچار حملات مکـرر، استازولامید (۱۲۵–۱۰۰۰mg در روز) مفید است. ما دریافتـه‌ایـم که مکسـیلتین در بیمـاران دچـار میوتـونی شـدید، مفیـد واقـع می‌شود.

پارامیوتونی مادرزادی در پـارامیوتونی مـادرزادی (PC)، حملات ضعف در اثر سرما ایجاد شده و یا به‌طـور خودبخـود رخ می‌دهند و خفیف هستند. میوتونی، علامت بـارز اسـت، ولـی بـا فعالیت عضلانی بدتر می‌شود (میوتونی متناقض). این بـرخلاف میوتونی کلاسیک است که در آن، ورزش سبب تسکین وضعیت می‌شود. حملات ضعف به‌ندرت به‌قدری شدید هستند کـه نیـاز به درمان در بخـش اورژانـس داشـته باشـد. بـا گذشـت زمـان، بیماران دچار ضعف در حدفاصل بین حملات می‌شـوند، چنانکـه در سایر شکل‌های فلج دوره‌ای نیز دیده می‌شود. PC معمولاً بـا نرموکالمی یا هیپرکالمی همراه است.

CK سرمی معمولاً به‌میزان خفیفی افزایش می‌یابد. نتیجـهٔ بررسی‌های هدایت عصـب حسـی و حرکتـی متـداول، طبیعـی است. معهذا، تست ورزش مختصر ممکن است غیر طبیعی بوده و خنـک کـردن عضـله اغلـب سـبب کـاهش چشـمگیر دامنـهٔ پتانسـیل‌هـای عمـل مرکـب عضـله مـی‌شـود. در EMG، پتانسیل‌های میوتونیک منتشر در PC دیده می‌شوند. بـا خنـک کردن عضله، تخلیه‌های میوتونیک ناپدید می‌شـود، زیـرا بیمـار قادر نیست MUAPها را فعال کند.

PC به‌صورت یک بیماری اتوزومی غالب به‌ارث مـی‌رسـد؛ علت ایجاد آن، جهش‌هایی در کانـال سـدیم وابسـته بـه ولتـاژ هستند (شکل ۸–e۴۶۲)، و لذا این اختلال بـا HyperKPP و میوتونی تشدید شده در اثر پتاسیم، آللی است. بیماران دچار PC به‌ندرت در حین حملات به پزشـک مراجعـه مـی‌کننـد. تجـویز گلوکز خوراکی یـا سـایر کربوهیـدرات‌هـا سـبب تسـریع بهبـود می‌شود. از آنجایی که ضعف بین‌حمـلات ممکـن اسـت پـس از دوره‌های مکرر ایجاد شـود، درمـان پیشـگیرانه معمـولاً توصـیه می‌گردد. طبق گزارش‌هـای موجـود، دیورتیـک‌هـای تیازیـدی (مانند کلروتیازید، ۱۰۰۰–۲۵۰mg در روز) و مکسیلتین (افزایش آهستهٔ دوز از ۴۵۰mg در روز) مفیـد هسـتند. بـه بیمـاران بایـد توصیه کرد تا میزان کربوهیدرات موجود در رژیم غذایی‌شـان را افزایش دهند.

اختلالات کانال پتاسیم

سندرم اندرسن– تاویل وجوه مشخصهٔ این بیماری نادر عبارت‌اند از ضعف دوره‌ای، آریتمی‌های قلبی، و علایم بدشکلی (کوتـاهی قامـت، اسـکولیوز، کلینـوداکتیلی، هیپرتلوریسـم، گوش‌های کوچک یا بارز و پایین، میکروگناسـی، و پهـن بـودن

ممکن است پس از گذشت چندین هفته رخ دهد. در مواردی نادر، پیشرفت پس از قطع داروی مسبب نیز ادامه می‌یابد. احتمال می‌رود که در چنین مواردی، استاتین مورد نظر سبب ایجاد نوعی میوپاتی نکروزان با واسطهٔ ایمنی شده باشد، زیرا این افراد برای بهبود، به ایمنی- درمانی تهاجمی (مانند پردنیزون و گاهی ترکیباتی دیگر) نیاز دارند و اغلب نیز به‌دنبال قطع این درمان‌ها، عود را تجربه می‌کنند. نکتهٔ جالب آن است که آنتی‌بادی‌های ضد گیرندهٔ ۱۰۰ کیلودالتونی HMG-CoA ردوکتاز که بر روی رشته‌های عضلانی قرار دارد، در بسیاری از این موارد شناسایی شده‌اند.

میوپاتی‌های ناشی از گلوکوکورتیکوئید

میوپاتی ناشی از گلوکوکورتیکوئید، در اثر درمان مزمن یا به‌صورت میوپاتی «کوادری‌پلژیک حاد» ثانویه به مصرف گلوکوکورتیکوئید با دوزهای وریدی بالا ایجاد می‌شود. تجویز مزمن، سبب ایجاد ضعف پروگزیمال همراه با تظاهرات کوشینگ‌مانند می‌شود، که می‌تواند بسیار کم‌توان‌کننده باشد؛ مصرف مزمن پردنیرون با دوز روزانهٔ حداقل ۳۰ میلی‌گرم در روز، در اغلب موارد با توکسیسیته همراه است. به‌نظر می‌رسد بیمارانی که گلوکوکورتیکوئیدهای فلورینه (ترامسینولون، بتامتازون، دگزامتازون) مصرف می‌کنند، در معرض خطر بسیار بالای ابتلا به میوپاتی قرار داشته باشند. در میوپاتی ناشی از استروئید مزمن، CK سرم معمولاً طبیعی است. پتاسیم سرم ممکن است پایین باشد. در بیوپسی عضله از موارد مزمن، بیشتر آتروفی رشته‌های عضلانی نوع ۲ دیده می‌شود؛ البته این آتروفی تأثیری در نتیجهٔ EMG نداشته و EMG معمولاً طبیعی است.

بیمارانی که گلوکوکورتیکوئیدهای وریدی با دوز بالا را جهت درمان استاتوس آسماتیکوس، بیماری ریوی انسدادی مزمن، پیوند عضو، یا سایر اندیکاسیون‌ها مصرف می‌کنند، ممکن است دچار ضعف منتشر شوند (میوپاتی بیماری وخیم). این میوپاتی که میوپاتی کوادری‌پلژیک حاد نامیده می‌شود، ممکن است در سپسیس نیز ایجاد گردد. درگیری دیافراگم و عضلات بین‌دنده‌ای سبب ایجاد نارسایی تنفسی شده و مستلزم حمایت تهویه‌ای است. در چنین مواردی، مصرف گلوکوکورتیکوئید به‌همراه ترکیبات مسدودکنندهٔ عصبی- عضلانی غیر دپلاریزان، سبب تشدید این عارضه می‌شود. در میوپاتی بیماری وخیم، نتیجهٔ بیوپسی عضله، غیر طبیعی بوده و از بین رفتن متمایز رشته‌های ضخیم (میوزین) در زیر میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شود. در زیر میکروسکوپ نوری، رنگ‌پذیری ATPase به‌صورت کانونی در مناطق مرکزی و پیرامون‌مرکزی رشتهٔ عضلانی از بین می‌رود. در رنگ‌آمیزی کالپین، رشته‌های آتروفیک واکنش‌پذیر به‌صورت منتشر دیده می‌شوند. قطع مصرف گلوکوکورتیکوئیدها سبب بهبود این میوپاتی مزمن خواهد شد. در میوپاتی کوادری‌پلژیک حاد، بهبود به‌آهستگی صورت می‌گیرد. بیماران به مراقبت‌های حمایتی و نوتوانی نیاز دارند.

میوپاتی میتوکندریایی ناشی از دارو

زیدووودین، که در درمان عفونت با HIV مصرف می‌شود، نوعی آنالوگ تیمیدین است که با مختل کردن آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس، همانندسازی ویروس را مهار می‌کند. میوپاتی، از عوارض کاملاً به‌اثبات‌رسیدهٔ این دارو است. بیماران با دردهای عضلانی، ضعف عضلانی، و آتروفی مراجعه می‌کنند که عضلات ران و ساق پا را درگیر می‌سازد. این عارضه در قریب به ۱۷ درصد بیمارانی دیده می‌شود که به‌مدت ۶ ماه با دوز ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز درمان می‌گردند. ابداع مهارکننده‌های پروتئاز برای درمان عفونت HIV سبب کاهش دوز زیدووودین مورد نیاز برای درمان و کاهش میزان بروز میوپاتی شده است. CK سرم افزایش می‌یابد و در EMG نیز علایم میوپاتی دیده می‌شود. در بیوپسی از عضله، رشته‌های قرمز ریش‌ریش با حداقل التهاب دیده می‌شود؛ عدم وجود التهاب، توکسیسیتهٔ ناشی از زیدووودین را از میوپاتی ناشی از HIV افتراق می‌دهد. اگر پزشک معتقد باشد که میوپاتی، ناشی از دارو است، داروی مربوطه باید قطع شده یا دوز آن کاهش یابد.

ترکیبات مورد سوء مصرف و میوپاتی‌های ناشی از آنها

میوتوکسیسیته، از عوارض بالقوهٔ اعتیاز به الکل و سایر ترکیبات غیر قانونی است. اتانول، یکی از شایع‌ترین موادی است که مورد سوء مصرف قرار می‌گیرد و می‌تواند به‌صورت بالقوه، به عضله آسیب برساند. از سایر توکسین‌های بالقوه می‌توان به کوکائین، هروئین، و آمفتامین‌ها اشاره کرد. بدترین واکنش‌ها، در اثر مصرف دوزهای بیش از حد رخ داده و سبب ایجاد کوما و

تشنج شده و موجب بروز رابدومیولیز، میوگلوبینوری، و نارسایی کلیوی می‌گردند. توکسیسیتهٔ مستقیم می‌تواند در اثر مصرف کوکائین، هروئین، و آمفتامین‌ها ایجاد شده و سبب تخریب عضله و درجات متغیری از ضعف می‌گردد. در مورد اثرات الکل، بین پژوهشگران اختلاف نظر وجود دارد. هنوز چندان قطعی نشده است که الکل موجب آسیب مستقیم به عضله می‌شود، زیرا توکسیسیتهٔ با الکل معمولاً به‌همراه نامناسب بودن وضعیت تغذیه و عوامل همراه احتمالی مانند هیپوکالمی و هیپوفسفاتمی رخ می‌دهد. افراد الکلی، مستعد نوروپاتی نیز هستند (فصل ٤٦٧).

میوپاتی‌های کانونی ناشی از مصرف خودسرانهٔ مپریدین، هروئین، و پنتازوسین می‌توانند سبب ایجاد درد، تورم، نکروز عضله، و خونریزی شوند. علت این میوپاتی‌ها، چندگانه است؛ ترومای ناشی از سوزن، توکسیسیتهٔ مستقیم دارو یا ناقل آن، و عفونت همگی ممکن است در این میان نقش داشته باشند. در موارد شدید، پوست واقع بر روی عضلهٔ مبتلا ممکن است سفت شود؛ ضمن آنکه ممکن است به دلیل جایگزینی بافت همبند به‌جای عضله، درهم‌کشیدگی‌های عضلانی ایجاد گردد. افزایش CK سرم و وجود علایم میوپاتی در EMG، وجوه مشخصهٔ این واکنش‌ها هستند. در بیوپسی از عضله، مناطقی کانونی یا گسترده از نکروز دیده می‌شود. در بیماری‌هایی که سبب ایجاد رابدومیولیز می‌شوند، بیماران به هیدراسیون کافی نیاز دارند تا میوگلوبین سرم کاهش یافته و از عملکرد کلیوی آنان محافظت شود. در تمامی این موارد، انجام مشاوره برای محدود کردن سوءمصرف مواد ضروری است.

میوپاتی‌های خودایمنی ناشی از دارو

همان‌طور که پیش از این نیز ذکر شد، نوعی میوپاتی نکروزان خودایمنی همراه با آنتی‌بادی‌هایی علیه HMG-CoA به ندرت و در حین مصرف استاتین‌ها رخ می‌دهد. نوعی میوپاتی التهابی نیز ممکن است در اثر مصرف دی- پنی‌سیلامین رخ دهد؛ این دارو گاهی در درمان بیماری ویلسون، اسکلرودرمی، آرتریت روماتوئید، و سیروز صفراوی اولیه به‌کار می‌رود. میزان بروز این بیماری عضلانی التهابی، حدود ۱ درصد است. مصرف دی- پنی‌سیلامین ممکن است سبب ایجاد میاستنی گراو نیز بشود، که میزان بروز آن بالاتر بوده و ۷ درصد برآورد می‌گردد. این اختلالات، با قطع دارو بهبود می‌یابند، هرچند در موارد شدید، ممکن است تجویز درمان‌های سرکوب‌گر دستگاه ایمنی ضرورت یابد.

گزارش‌هایی پراکنده از داروهای دیگری که سبب نوعی میوپاتی التهابی می‌شوند، به‌ندرت منتشر شده و شامل گروهی ناهمگون از ترکیبات هستند: سایمتیدین، فنی‌توئین، پروکائین‌آمید، و پروپیل‌تیواوراسیل. در اکثر موارد، وجود رابطهٔ علت و معلول به‌اثبات نرسیده است. یک عارضه که علاقهٔ پژوهشگران را به خود جلب کرد، با اِل- تریپتوفان مرتبط است. در سال ۱۹۸۹، نوعی سندرم ائوزینوفیلی- میالژی (EMS) در ایالات متحده و در اثر وجود نوعی مادهٔ آلوده‌کننده در محصول یک شرکت تولیدی ایجاد شد. این محصول از بازار جمع‌آوری شد، و به‌دنبال این اقدام، میزان بروز EMS به‌ناگهان کاهش یافت.

سایر میوپاتی‌های ناشی از دارو

برخی داروهای خاص سبب ایجاد ضعف عضلانی بدون درد و عمدتاً پروگزیمال می‌شوند. از میان این داروها می‌توان به داروهای کاتیونی آمفوفیلیک (آمیودارون، کلروکین، هیدروکسی‌کلروکین) و داروهای ضد میکروتوبولی (کُلشی‌سین) اشاره کرد (جدول ۱۱-e٤٦۲). بیوپسی از عضله می‌تواند در تشخیص این توکسیسیته مفید واقع شود، زیرا وجود واکوئل‌های خود- خوار، ویژگی بارز آسیب‌شناختی این توکسین‌ها است.

نمایه